



LIBRO DE  
*Resúmenes*



SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT

Barcelona, 2-5 de febrero de 2003

A man in a checkered shirt is looking down at the handlebars of a motorcycle. The image is overlaid with a blue tint. A semi-transparent blue banner is positioned across the middle of the image, containing white text.

Hace diez años le trasplantaron un órgano  
Hoy nadie lo diría

---

# Libro de Resúmenes

## Índice

2	Patrocinadores
3	Comités
4	Comité Revisor
5	Resúmenes, sesiones orales
69	Resúmenes, pósters
183	Índice de autores



SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT  
Barcelona, 2-5 de febrero de 2003

---

## Patrocinadores

El Comité Organizador agradece el soporte económico y el esfuerzo especial que la industria farmacéutica ha dedicado a la realización de este congreso.

### *Empresas patrocinadoras*

Fujisawa

Novartis

Roche

Wyeth

### *Empresas colaboradoras*

Fresenius

Imtix-Sangstat

### *Especial reconocimiento a la*

Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)

---

# Comités

## *Presidencia de honor*

Conseller de Sanitat i Seguretat Social, H. Sr. Xavier Pomés i Abella

## *Comité de Honor*

Jeroni Alsina	Joan Rodés	Maria Antònia Viedma
Antonio Caralps	Ciril Rozman	Josep Visa
Josep Maria Gil-Vernet	Narcís Serrallach	Jordi Vives
Josep Lloveras	Francesc Xavier Solé-Balcells	

## *Comité Organizador*

PRESIDENTE Carlos Margarit	VOCALES Salvador Gil-Vernet
VICEPRESIDENTE Antoni Rimola	Josep Maria Puig
TESORERO Ramon Charco	Eulàlia Roig
SECRETARIO Jaume Martorell	Antonio Roman
	Jordi Vilardell

## *Comité Asesor*

C. Agost Carreño	J. Figueras	A. Norton de Matos
J.M. Aguado	J.C. García-Valdecasas	A. Núñez
L. Almenar	A. Gayà	F. Oppenheimer
L. Alonso Pulpón	M.A. Gómez	S. Orihuela
M.R. Álvarez López	L. Grande	J. Ortiz de Urbina
M. Arias	J.M. Grinyó	J.M. Padró
J.M. Arizón	P. Jara	L.M. Pallardó
A. Bernardos	E. Jaurieta	P. Parrilla
L. Capdevila	I. Lampreabe	J. L. Pomar
E. Carreras	R. Lauzurica	G. Rábago
D.H. Casadei	A. López-Navidad	B. Rodríguez Iturbe
D. Casanova	B. Maceira	V. Sánchez-Turrión
E. Castells	D. Machado	E. Santiago-Delpín
L. Castells	N. Manito	R. Solà
M. Concha	M. Manyalich	A. Torres
M.G. Crespo-Leiro	R. Máñez	F. Valdés
V. Cuervas Mons	J. Mir	E. Varo
M. de la Mata	B. Miranda	J.A. Vázquez de Prada
D. del Castillo	J.M. Morales	E. Vicente
R. Deulofeu	F. Morell	R. Villalba
L. Fernández-Cruz	A. Mota	

## *Con la colaboración de*

Organització Catalana de Trasplantaments  
Organización Nacional de Trasplantes  
Sociedad Española de Nefrología  
Sociedad Española de Cardiología  
Grupo Español de Infecciones en Trasplante  
Sociedad Latino Americana de Trasplantes  
Sociedade Portuguesa de Transplantação

## *Secretaría Técnica y Científica*

AOPC – 7º Congreso de la SCT  
Edif. Colon, Av. Drassanes 6-8, 19º  
E-08001 Barcelona  
Tel +34 933 027 541 Fax +34 933 011 255  
congress@aopc.es www.fcstransplant.org



---

## Comité Revisor

Luis Almenar *cardíaco*  
M<sup>a</sup> Rocío Álvarez López *inmunología e histocompatibilidad*  
Manuel Arias *renal*  
José María Arizón *cardíaco*  
Rafael Bárcena *hepático e intestinal*  
Emiliano Astudillo *páncreas e islotes*  
Carlos Bravo *pulmonar*  
Lluís Capdevila *renal*  
Enric Carreras *médula ósea y tejidos*  
Daniel Casanova *páncreas e islotes*  
Alberto Castela *renal*  
Lluís Castells *hepático e intestinal*  
Natividad Cuende *donación, coordinación, ética*  
Valentín Cuervas-Mons *hepático e intestinal*  
Manuel de la Mata *hepático e intestinal*  
Pedro Errasti *renal*  
José Luis Escalante *donación, coordinación, ética*  
Maria Jesús Félix *médula ósea y tejidos*  
Laureano Fernández-Cruz *páncreas e islotes*  
Joan Figueras *hepático e intestinal*  
Miguel Ángel Frutos *donación, coordinación, ética*  
Juan Carlos García-Valdecasas *hepático e intestinal*  
Antoni Gayà *médula ósea y tejidos*  
Albert Grañena *médula ósea y tejidos*  
Lluís Guirado *renal*  
Ernesto Lage *cardíaco*  
Ildefonso Lampreabe *renal*  
Carlos Lumbreras *infecciones y tumores*  
Martí Manyalich *donación, coordinación, ética*

Rafael Máñez *xenotrasplante*  
Jaume Martorell *inmunología e histocompatibilidad*  
Lluís Massuet *médula ósea y tejidos*  
Asunción Moreno *infecciones y tumores*  
Antonio Núñez Roldán *inmunología e histocompatibilidad*  
Federico Oppenheimer *renal*  
Juan José Ortega *médula ósea y tejidos*  
Jorge Ortiz de Urbina *hepático e intestinal*  
Adalberto Pacheco *pulmonar*  
Albert Pahissa *infecciones y tumores*  
Lluís Manuel Pallardó *renal*  
Enrique Pérez de la Sota *cardíaco*  
Juan José Plaza *renal*  
Martín Prieto *hepático e intestinal*  
Pablo Ramírez Romero *xenotrasplante*  
Maria José Ricart *páncreas e islotes*  
Ángel Salvatierra *pulmonar*  
Francisco Sánchez Bueno *hepático e intestinal*  
José Ignacio Sánchez Miret *donación, coordinación, ética*  
Jordi Sierra *médula ósea y tejidos*  
Ricard Solà *infecciones y tumores*  
Pietat Ussetti *pulmonar*  
Francisco Valdés *renal*  
Evaristo Varo *páncreas e islotes*  
José Antonio Vázquez de Prada *cardíaco*  
Emilio Vicente *hepático e intestinal*  
Rafael Villalba *médula ósea y tejidos*  
Felipe Zurbano *pulmonar*

---

## Sesiones orales

- Trasplante renal: factores predictivos de desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante, **001-006**
- Trasplante hepático: patología tumoral, **007-012**
- Donación de órganos y tejidos 1, **013-017**
- Trasplante renal: inmunosupresión 1, **018-022**
- Trasplante hepático: indicaciones, split, **023-028**
- Inmunología e histocompatibilidad, **029-034**
- Trasplante hepático: virus de la hepatitis B y C, **035-041**
- Trasplante renal: inmunosupresión 2, **042-048**
- Trasplante pulmonar, **049-054**
- Xenotrasplante, **055-061**
- Trasplante hepático: técnica, lesión isquémica, **062-067**
- Trasplante renal: inmunosupresión libre de anticalcineurínicos, **068-073**
- Trasplante hepático: inmunosupresión, **074-079**
- Trasplante renal: factores de riesgo a largo plazo, **080-084**
- Trasplante cardíaco 1, **085-090**
- Trasplante renal: miscelánea, **091-097**
- Trasplante pancreático e intestinal, **098-104**
- Trasplante cardíaco 2, **105-111**
- Trasplante hepático: donante vivo, **112-117**
- Donación de órganos y tejidos 2, **118-122**



SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT  
Barcelona, 2-5 de febrero de 2003

## BIOPSIA DE PROTOCOLO EN ALOINJERTOS RENALES Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

F Moreso, X Fulladosa, M Ibernón, M Carrera, AM Castela, S Gil-Vernet, M Hueso, JM Grinyó, D Serón.  
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

**Objetivo.** Valorar las lesiones histológicas en biopsias de protocolo bajo distintas pautas de inmunosupresión.

**Pacientes y métodos.** Desde Junio 1988 se ha realizado biopsia de protocolo del injerto renal a los 4 meses a aquellos pacientes que presentan creatinina sérica < 300  $\mu\text{mol/L}$  y proteinuria < 1g/día. Se valoran las biopsias según los criterios de Banff 1997. Se considera los siguientes grupos: I) anticuerpos antilinfocitarios asociados a ciclosporina (CsA) y prednisona (P), II) CsA, micofenolato mofetil (MMF) y P, III) tacrolimus (FK), MMF y P.

**Resultados.** Durante este periodo se han efectuado 495 biopsias y para este trabajo se consideran 346.

	Grupo I (n=186)	Grupo II (n=111)	Grupo III (n=49)	p
Edad donante	33 $\pm$ 16	41 $\pm$ 17 <sup>a</sup>	38 $\pm$ 14 <sup>a</sup>	0,001
NTA (%)	21	18	20	ns
Rechazo agudo (%)	20	16	12	ns
Creatinina biopsia	167 $\pm$ 109	139 $\pm$ 47 <sup>a</sup>	128 $\pm$ 37 <sup>a</sup>	0,001
Proteinuria biopsia	0,39 $\pm$ 0,37	0,24 $\pm$ 0,36 <sup>a</sup>	0,20 $\pm$ 0,29 <sup>a</sup>	0,001
Banff (%)				
Normal	40,8	44	55,1	
Borderline	12,9	12,6	6,1	
Rechazo	0	7,2	2,0	
CAN	25,2	21,6	30,6	
CAN+bord	16,2	9,9	4,2	
CAN+Rechazo	4,8	4,5	2,0	0,001

**Conclusiones.** Existe una asociación entre la inmunosupresión y los hallazgos histológicos.

## La infiltración por macrófagos puede predecir el desarrollo de nefropatía crónica del trasplante

Palomar Fontanet, R. (1); Ruiz, J.C. (1); Mayorga, M. (2); Escallada, R. (1); Zubimendi, J.A. (1); Cotorruelo, J.G. (1); Val-Bernal, J.F. (2); Arias, M. (1)

(1) Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. (2) Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

**Introducción** Se ha descrito que la presencia de macrófagos en las biopsias renales es un cofactor en el desarrollo de nefropatía crónica del injerto. Los mediadores que estas células producen (PDGF, TGF-beta) inducen glomeruloesclerosis, arteriosclerosis y fibrosis intersticial.

**Objetivo** El objetivo de nuestro estudio fue valorar la presencia de macrófagos en biopsias indicadas por sospecha de Rechazo Agudo (R.A.) y analizar su influencia en la evolución del injerto.

**Material y métodos** Se determinó la presencia de macrófagos (anticuerpo monoclonal CD-68 Dako(r)) en 53 primeras biopsias de trasplante renal con el diagnóstico de R.A. tipo I y valoramos la evolución de estos injertos (función renal, proteinuria y supervivencia).

**Resultados** En los injertos perdidos por rechazo crónico tanto la creatinina sérica como la proteinuria fueron mayores que en los órganos actualmente funcionantes desde el primero hasta los 5 años del trasplante. La expresión de macrófagos en el túbulo y en toda la muestra fue superior en el grupo que perdió el injerto por nefropatía crónica. La supervivencia del injerto fue superior en el grupo con menor expresión de macrófagos (85,4 frente a 34 meses,  $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones** De acuerdo con nuestros resultados, el índice de infiltración macrófagica global y tubular durante un R.A. sería un buen marcador de supervivencia del injerto a largo plazo. Aunque parece clara la influencia de los macrófagos en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto, creemos que son necesarios más estudios a este respecto enfocados a intentar aclarar la etiopatogenia de esta relación.



## La retirada temprana de la Ciclosporina en receptores de trasplante renal que reciben Sirolimus previene la progresión de las lesiones histológicas de cronicidad

Ruiz, JC (1); Campistol, JM (2); Mota, A(3); Prats, D(4); Gutiérrez, JA(5); Castro, A(6); Garcia, J (7); Morales, JM (8); Grinyó, JM (9); Gomez, JM (1); Arias, M (1)

(1) H.U. Valdecilla, Santander, España. (2) H. Clinic i Provincial, Barcelona, España (3) H. Da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal (4) H. Clinico, Madrid, España (5) H. Miguel Servet, Zaragoza, España (6) H. Geral de Santo Antonio, Porto, Portugal

(7) H. La Fe, Valencia, España (8) H. 12 de Octubre, Madrid, España (9) H. Bellvitge, Barcelona, España.

La retirada de la CsA utilizando SRL conduce a una mejoría de la función renal, aunque aún no hay una confirmación histológica acompañante. Un estudio previo con biopsias evaluadas por 10 patólogos diferentes sugería menor daño crónico al año tras retirar la CsA a los 3 meses Post-Tx.

**Métodos:** Hemos analizado 114 biopsias de Tx (57 preTx y 57 al año) en 57 pacientes randomizados a los 3 meses del Tx para continuar (28 pacientes-grupo A) o retirar (29 pacientes-grupo B) la CsA, asociando SRL y esteroides. Estos pacientes pertenecen a un ensayo multicéntrico (525 pacientes, 57 centros) y son todos los pacientes disponibles para el análisis en los centros de España y Portugal (9 centros). Todas las biopsias fueron evaluadas por un patólogo central de forma ciega (JMG). Se evaluaron las lesiones de cronicidad según la clasificación de Banff'97 y el CADI y se comparó la frecuencia de progresión de cada lesión y de un score de cronicidad ( $SC=cg+ci+ct+cv$ ) entre la basal y al año en cada paciente, en ambos grupos (análisis estadístico: tabla de 2x2 y chi cuadrado), así como la función renal al año.

**Resultados:** El 76,5% de los casos en el grupo A frente al 31,2% en el grupo B mostraron progresión del score de cronicidad ( $p=0,005$ ). Esta diferencia para las lesiones individuales fue la siguiente: ci: 70% vs 36,4% ( $p<0,05$ ); ct: 70% vs 47,8%; cv: 29,4% vs 25%; cg: 0% vs 9,1% y ah: 10,5% vs 19%. La creatinina al año era de 1,88 vs 1,48 mg/dL respectivamente ( $p<0,05$ ).

**Conclusiones:** La retirada temprana de la CsA utilizando SRL se sigue de una menor progresión de las lesiones histológicas crónicas del injerto al año probablemente como consecuencia de una reducción de la nefrotoxicidad. Este efecto es especialmente importante para las lesiones tubulares e intersticiales.

## La expresión de la isoforma del gen Emk1c se asocia a una mayor inflamación en el aloinjerto renal

Hueso, M. (1); Beltran, V. (1); Serón, D. (1); Moreso, F. (1); Navarro, E. (2); Grinyó, JM. (1)

(1) Nefrología, Ciutat Sanitaria i Universitaria Bellvitge, L'Hospitalet, Spain. (2) Centre d'Oncologia Molecular, Institut de Recerca Oncologica, L'Hospitalet Llobregat, Spain

Recientemente se ha descubierto que la proteína-kinasa Emk1/Par1 participa en la regulación de la homeostasis del sistema inmune. El gen Emk1 presenta varias isoformas como consecuencia de la potencial utilización de 2 promotores y del "splicing" alternativo del exon 16. Teniendo en cuenta que los factores de origen inmunológico son cruciales en el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante, hemos analizado si alteraciones en el patrón de expresión del gen Emk1 se asocian a algún tipo de lesión precoz del aloinjerto renal. **Métodos.** Se ha extraído RNA total de 26 biopsias renales de protocolo practicadas  $153 \pm 23$  días después del trasplante en 26 pacientes. La expresión de las diferentes isoformas del Emk1 se analizaron mediante TR-PCR. **Resultados.** Se ha identificado una nueva isoforma, Emk1C, generada por la inserción "de novo" de un exon que no se ha identificado en las otras isoformas. La expresión de Emk1C se detectó en 7 de los 26 injertos, y se asoció con un mayor infiltrado intersticial ( $1.00 \pm 0.00$  in Emk1C[+] vs  $0.52 \pm 0.51$  in Emk1C[-];  $p<0.04$ ), y con peor función renal al año de seguimiento (creatinina sérica  $186 \pm 44$  mmol/L en Emk1C[+] vs  $146 \pm 38$  mmol/L en Emk1C[-];  $p=0.04$ ). **Conclusiones.** La ser/thr protein-kinasa Emk1 puede participar en el desarrollo del infiltrado inflamatorio en los injertos renales.

## Influencia del polimorfismo genético de las apolipoproteínas en la evolución del trasplante renal

Cofan, M (1); Cofan, F (1); Casals, E (2); Zambón, D (3); Ros, E (4); Campistol, JM (1); Oppenheimer, F (1)  
(1) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. (2) Servicio de Bioquímica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. (3) Sección de Lípidos, Servicio de Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

**Objetivo** En el trasplante renal (TR) existe una elevada prevalencia de complicaciones cardiovasculares. La dislipemia es un importante factor de riesgo cardiovascular post-TR que está regulado genéticamente y que está implicado en la patogénesis de la nefropatía crónica (NCI) del injerto renal. El objetivo del trabajo fue evaluar la influencia del polimorfismo de las apolipoproteínas sobre la mortalidad del paciente y el riesgo de desarrollar NCI.

**Métodos** Se analizan 563 pacientes trasplantados renales (39% mujeres y 61% hombres) de edad 48±15 años y un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses (seguimiento medio 5.1±2.2 años). Se evalúan las variables clínicas del donante-receptor. Se analizan los siguientes polimorfismos genéticos: Región promotora de Apo-AI (M1: -75G/A y M2: 83C/T), Apo-AIV (360G/T y 347A/T), péptido señal de Apo-B (Inserción/delección), Apo-CIII (polimorfismo SSt-I) y ApoE (E2/E3/E4).

**Resultados** La presencia del genotipo delección/delección o inserción/delección del péptido señal de la Apo-B está asociado de forma independiente con el riesgo de fallecimiento del paciente de forma global ( $p=0.050$ ) y estratificado por sexo ( $p=0.037$ ), edad ( $p=0.004$ ) y edad-sexo ( $p=0.002$ ). El alelo E4 del polimorfismo de la ApoE (genotipo E3/E4, E2/E4 y E4/E4) influye negativamente en la supervivencia del paciente ( $p=0.0059$ ). Esta significación es independiente del sexo ( $p=0.0054$ ) y la edad ( $p=0.0115$ ). Únicamente el alelo E4 del gen de la ApoE tiene un efecto independiente sobre la supervivencia del injerto ( $p=0.03$ ). Ninguno del resto de los polimorfismos ha demostrado una relación significativa con un mayor riesgo de pérdida del injerto renal.

**Conclusiones** En el trasplante renal existe una influencia del polimorfismo genético de las apolipoproteínas especialmente sobre el riesgo de fallecimiento del paciente y relacionado con el péptido señal del gen de la Apo-B (alelo delección) y la Apo-E

## LA INMUNOSUPRESIÓN INICIAL CON RAPAMICINA TRAS ISQUEMIA FRÍA PROLONGADA MODIFICA LA EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA DEL ALOINJERTO.

I Herrero-Fresneda, J Torras, JM Cruzado, E Condom, A Vidal, N Lloberas, M Riera, JM Grinyó.  
Laboratori de Nefrologia Experimental, CSUB. L'Hospitalet, Barcelona.

Para estudiar si la nefropatía crónica del aloinjerto (CAN) inducida por aloreactividad e isquemia fría prolongada puede ser prevenida por regímenes inmunosupresores iniciales con rapamicina, utilizamos el modelo de trasplante renal Fisher-Lewis preservando los riñones en EC a 4°C (CI). Se administró diariamente durante 15 días post-trasplante una dosis oral de Rapamicina (Rp, 2 mg/Kg/d) o de Ciclosporina (Cs, 5 mg/Kg/d). Cada 4 sem. se determinó proteinuria (Prot, mg/24h) durante 24 sem. Sobre el tejido renal se valoró glomerulosclerosis (%) y, semicuantitativamente (0 a 3+), vasculopatía y lesión tubulointersticial. La expresión de TGF- $\beta$  mRNA (fold/Sy) se cuantificó por PCR a tiempo real. Grupos: Rp (n= 8): no CI + Rp; 2CIRp (n= 10): 2.5h CI + Rp; 5CIRp (n= 24): 5h CI + Rp; 5CICs (n= 32): 5h CI + Cs; 5CICsRp (n= 11): 5h CI + Cs + Rp. Resultados:  $p < 0.005$ . a: vs Rp; b: vs 2CIRp; c: vs 5CIRp; d: vs 5CICsRp. Kaplan-Meier, ANOVA, Kruskal-Wallis

	Superv 4w (%)	Superv 24w (%)	Prot 24w	TGF- $\beta$	Vasc	Glom	Tub-Int
Rp	100	87.5	33 ± 7	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.2	6.7 ± 2.2	2.0 ± 1.0
2CIRp	80	70	83 ± 23 a	1.2 ± 0.2	0.5 ± 0.2	17.7 ± 7.6	2.5 ± 0.7
5CIRp	62.5	58	116 ± 34 ad	1.4 ± 0.3	0.6 ± 0.2	24.9 ± 11.4	3.0 ± 1.1
5CICs	53 a	22 abd	65 ± 8	2.9 ± 0.3 abd	2.3 ± 0.3 abd	28.6 ± 6.9 a	7.7 ± 0.4 abd
5CICsRp	82	64	60 ± 10	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.3	11.7 ± 3.7	3.4 ± 0.7
p	ns	0.0054	0.0480	0.0001	0.0036	ns	0.0017

Todos los riñones de los grupos tratados con Rp, con o sin CI, mostraron menor lesión vascular que aquellos tratados únicamente con Cs. La CI sólo se asoció a un incremento en la expresión de mRNA TGF- $\beta$  en aquellas ratas tratadas con Cs en monoterapia. Conclusiones: Tras CI prolongada, la inmunosupresión inicial con Rp es más efectiva en la protección de la CAN que la Cs. La mejor protección se consiguió con la administración conjunta de los dos fármacos. Puesto que la nefrotoxicidad por Cs en monoterapia debe ser similar a la del grupo de doble inmunosupresión, el efecto protector observado en este último grupo se relaciona con una mayor atenuación de la alorespuesta inicial. La prevención de la CAN se puede conseguir indistintamente bien aumentando la inmunosupresión inicial o bien reduciendo el tiempo de isquemia fría.

## Lesiones ocupantes de espacio hepático tratadas con radiofrecuencia. Estudio histológico del hígado explantado después de trasplante hepático

Rodríguez Sanjuán, JC; González Sánchez, F; Herrera Noreña, L; Juanco Pedregal, C; Castillo Diego, J; López Bautista, M; Martino Fernández, E; Hernánz de la Fuente, F; Crespo García, J; Figols Ladrón de Guevara, J; Silván Delgado, M; Gómez Fleitas M

Instituto de Patología Digestiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

**Objetivos** 1) Efecto de la radiofrecuencia (RF) sobre lesiones ocupantes de espacio hepático (LOEH) etiquetadas de hepatocarcinoma, en la pieza quirúrgica explantada tras trasplante hepático ortotópico (THO), valorando tumor residual en los nódulos tratados, satelitosis y nódulos neoplásicos a distancia;  
2) Progresión tumoral.

**Pacientes y métodos** 16 pacientes (41-66 años), diagnosticados de hepatocarcinoma sobre cirrosis mediante biopsia preoperatoria o posquirúrgica (grupo A, n=7), o mediante detección de LOEH sobre cirrosis pre-existente, con características radiológicas de hepatoma (grupo B, n=9). En 14 casos se trató una lesión y en 2 casos, 2. Sólo se detectó un caso de complicación, consistente en hemoperitoneo leve. Los controles radiológicos seriados mostraron ausencia completa de viabilidad tumoral en 15 casos. En el caso con persistencia tumoral se realizó nueva RF que tampoco logró controlar el tumor. En tres pacientes, se detectó una segunda LOEH. Uno de ellos se sometió a una segunda RF. El intervalo medio hasta el THO fue 7.9 meses (1 semana-15 meses). El hígado explantado se estudió histológicamente mediante cortes seriados y, en especial de la LOEH tratada.

**Resultados** En la LOEH tratada se apreció necrosis completa en 9 casos (56.3%) y de más del 60% pero con tumor residual en 7 (43.7%), incluyendo todos los pacientes con biopsia preoperatoria de hepatocarcinoma. En un paciente se observó además satelitosis. En 3 casos sin tumor residual se apreció una segunda LOEH, ya conocida. En ningún caso el tumor aumentó de tamaño.

**Conclusiones** La RF produce una masiva destrucción en la mayoría de las LOEHs tratadas, que puede llegar a ser completa, aunque persiste tumor en un número considerable de casos. Por ello y porque pueden existir LOEHs adicionales no detectadas,

## ¿Predice el tamaño tumoral del hepatocarcinoma la recurrencia tumoral tras trasplante hepático?

Fernández Hernández, JA; Robles campos, R; Marín, C; Sánchez-bueno, F; Ramírez, P; Pons, JA; Garre, MC; Pérez Flores, D; Parrilla, P; Parrilla, P. Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

**Introducción** La observación clínica de que los pacientes sometidos a trasplante hepático (TH) con hepatocarcinoma (HCC) incidental presentaban una menor recurrencia y mayor supervivencia que los pacientes con HCC no incidental, normalmente de mayor tamaño, llevó a la realización de numerosos estudios evaluando el valor del TH para el HCC, observándose que era el tamaño tumoral el principal factor pronóstico. Los criterios de Milán prevalecen desde 1996 debido a la escasez de órganos para trasplante, reservando el TH en aquellos tumores menores de 5 cm y aquellos con 3 nódulos todos ellos menores de 3 cm. En 2001, la Universidad de California publica una nueva clasificación respecto al tamaño tumoral dividiéndolo en: precoz, en aquellos tumores menores de 6,5 cm y < de 3 nódulos, el mayor de 4,5 cm con un volumen total inferior a 8 cm, y avanzado aquellos que exceden estas dimensiones.

**Objetivo** Evaluar si el tamaño tumoral del HCC que excede las dimensiones de los criterios de Milán influye negativamente en la supervivencia.  
**Pacientes y método** Entre Mayo de 1988-Julio 2001 se han realizado 436 TH en nuestra Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático, de los cuales 53 pacientes fueron trasplantados por HCC sobre hígado cirrótico. La edad media fue de 53 años (40-70 años) y el 83% fueron varones. La etiología de la cirrosis fue en 23 casos (43%) por virus C, etanólica en 17 casos (32%), por virus B en 6 casos (13%) y por otras causas en el 13% restante. El 43% de los pacientes recibieron tratamiento previo con alcoholización y el 4% quimioembolización. El 53% fueron Child A, el 30% Child B y 17% Child C. Respecto la clasificación de Okuda, el 49% fueron Okuda I, 36% Okuda II y 15% Okuda III. Once casos fueron incidentales, un caso fue pT0, 36 casos presentaron un nódulo, 11 casos 2-3 nódulos y 7 casos más de 3 nódulos. El 77% (41 casos fueron unilobares). El tamaño medio de los nódulos fue de 1,8 cm en HCC incidental (0,3-4 cm) mientras que en el HCC no incidental fue de 2,6 (0,3-16). En la clasificación pTNM fue estadio I 21%, estadio II 36%, estadio III 19% y estadio IVA 25%. Respecto a la clasificación de Milán, fueron tumores precoces el 62.3%, mientras que avanzados el 37.7%. Sin embargo, cuando empleamos la clasificación de la Universidad de California, fueron precoces el 68% y avanzado el 32%.

**Resultados** Viven 33 pacientes (62%) con una vida media de 53 meses (6-126 meses). La mortalidad postoperatoria durante el primer mes fue del 13% (7 casos): 5 casos de sepsis pulmonar, 1 caso de DPI y 1 caso de FMO. Entre el primer mes y el año fallecen 4 pacientes, 1 por sepsis pulmonar, 2 por recidiva tumoral y 1 por FMP. Finalmente, a partir del año fallecieron 9 pacientes, 2 por recidiva viral, 3 por neoplasias de novo, 2 casos de recidiva o metástasis tumoral, 1 caso de ACV, y 1 caso de sepsis biliar. La supervivencia actuarial fue a 1, 3 y 5 años del 79%, 62% y 62%, respectivamente, siendo superior en HCC incidental (82% a 1, 3 y 5 años) que en no incidental (78% a 1 año y 57% a 3 y 5 años, p<0.05). Cuando comparamos HCC precoz vs avanzado según los criterios de Milán, la supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 81%, 71% y 67%, respectivamente en precoz frente al 70% a 1 año y 56% a 3 y 5 años en avanzado. Si el estudio se hace según los criterios de California, la supervivencia en HCC precoz fue del 83%, 70% y 66% a 1, 3 y 5 años respectivamente, frente al 70% a 1 año y 56% a 3 y 5 años en HCC avanzado, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones** Cuando aumentamos el tamaño tumoral para TH en HCC según los criterios de la Universidad de California, y en comparación con criterios más restrictivos (Milán) no se observa una disminución en la supervivencia a 5 años. Existen, por tanto, otros factores pronósticos importantes como son la invasión micro o macrovascular, grado de diferenciación, etc, que probablemente intervengan con más fuerza en el pronóstico de estos pacientes.

## Resultados del trasplante hepático en el tumor de klastkin. Experiencia española

Robles Campos, R; Figueras, J; Turrión, V; DeVicente, E; Margarit, C; Mir, J; Varo, E; Calleja, J; Ortiz de Urbina, I; Valdivieso, A; García-Valdecasas, JC; López, P; Santoyo, J; Loinaz, C; Fleitas, M; Gómez, M; Casanova, D; Bernardos, A; Fernández, JA; Jaurrieta, E; Parrilla, P. Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

**Introducción** El tratamiento ideal del colangiocarcinoma hiliar (CCH) es la resección de la vía biliar ampliada en ocasiones a resección hepática o a una resección vascular segmentaria. Cuando existe diseminación de la enfermedad sólo están indicados tratamientos paliativos con supervivencias escasas. Existen casos sin diseminación tumoral que son localmente irresecables, en los que sólo son válidos los tratamientos paliativos, y en los que el TOH podría tener utilidad.

**Objetivo:** Revisar la experiencia española en TOH por CCH y así tratar de identificar los factores pronósticos que pueden influir en la supervivencia.

**Pacientes y método** Hemos realizado una revisión retrospectiva de todos los pacientes que fueron sometidos a TOH en España por CCH entre Marzo de 1988 y Septiembre de 2001. Se envió un cuestionario a todas las unidades de TH de nuestro País. La localización del tumor se determinó mediante la clasificación de Bismuth y el estadio tumoral se determinó por la clasificación de la UICC. Hemos recogido 36 pacientes sometidos a TOH por CCH. La edad media fue de 44 años (20-63). Cuatro fueron incidentales, 3 asociados a una colangitis esclerosante primaria y 1 a una colangitis esclerosante secundaria. En 22 el tumor se consideró irresecable por los datos aportados por las exploraciones complementarias y 14 fueron sometidos a laparotomía exploradora con fines de resección quirúrgica, pudiendo resear a 3, de los cuales en 1 existía invasión microscópica de bordes de resección y en 2 recidivó localmente la enfermedad y fueron trasplantados. Ningún paciente recibió quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria y 7 pacientes recibieron quimio + radio postoperatoria. El 89% de los pacientes fueron Bismuth III-IV y el 44% fueron estadios I-II. La técnica quirúrgica realizada fue similar en todos los grupos, asociándose a un paciente una duodenopancreatectomía cefálica.

**Resultados** El 53% (19 pacientes) presentaron recidiva tumoral, siendo el lugar más frecuente la cavidad abdominal (13 casos). El tiempo medio entre el TOH y el diagnóstico de la recidiva fue de 21 meses. El tiempo medio entre el diagnóstico de la recidiva y el fallecimiento fue de 2.9 meses. 17 de los 19 han fallecido por la recidiva. El 64% de los pacientes ha fallecido (23 pacientes), 17 pacientes por recidiva del tumor y 6 por causas diferentes al tumor. La supervivencia acumulada fue de 55 (11 meses, siendo la supervivencia actuarial a 1, 3, 5 y 10 años del 82, 53, 30 y 18%. En el análisis univariante fueron factores de mal pronóstico la invasión vascular ( $p < 0.0001$ ), la recurrencia tumoral ( $p < 0.0001$ ) y los estadios III-IVA ( $p < 0.05$ ). En el multivariante fueron significativos estadísticamente los mismos factores que en el univariante. La supervivencia a 5 años en los estadios I-II fue de 47%.

**Conclusiones** El TOH obtiene una supervivencia actuarial del 30% a los 5 años en aquellos pacientes con CCH considerados irresecables por cirujanos con experiencia en resección hepática, tumores que con tratamientos paliativos tienen una supervivencia a 3 años del 0%. Sin embargo, dada la escasez de órganos, es conveniente realizar una selección de pacientes identificando aquellos que presenten peor pronóstico para excluirlos del TOH.

## Resultados del trasplante hepático en el colangiocarcinoma periférico. Experiencia española

Robles Campos, R; Figueras, J; Turrión, V; DeVicente, E; Margarit, C; Mir, J; Varo, E; Calleja, J; Ortiz de Urbina, I; Valdivieso, A; García-Valdecasas, JC; López, P; Santoyo, J; Loinaz, C; Fleitas, M; Gómez, M; Casanova, D; Bernardos, A; Fernández, JA; Jaurrieta, E; Parrilla P. Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

**Introducción** El tratamiento ideal del colangiocarcinoma periférico (CCP) es la resección hepática. Cuando es irresecable con técnicas convencionales de resección hepática puede tener utilidad la realización de un trasplante hepático (TOH).

**Objetivo:** Revisar la experiencia española en TOH por CCP, tratando además de identificar los factores pronósticos que pueden influir en la supervivencia.

**Pacientes y método** Hemos realizado una revisión retrospectiva de todos los pacientes que fueron sometidos a TOH en España por CCP entre Marzo de 1988 y Septiembre de 2001. Se envió un cuestionario a todas las unidades de TH de nuestro País. La estadificación tumoral se determinó por la clasificación de la UICC. Hemos recogido 23 pacientes sometidos a TOH por CCP. La edad media fue de 54 años (25-68). En 10 casos el diagnóstico se realizó de forma incidental, indicándose TOH en 4 casos por descompensación de una cirrosis hepática y en 6 por una colangitis esclerosante primaria. Por otra parte, en una paciente de 25 años el CC se asoció a una enfermedad de Caroli y en 3 el diagnóstico preoperatorio fue erróneo de hepatocarcinoma, confirmando la histología un CC. Ningún paciente recibió tratamiento pre ni postoperatorio con quimio-radioterapia. En un paciente diabético se asoció un trasplante de páncreas al TOH. El 57% de los pacientes fueron estadios I-II y el resto III-IVA.

**Resultados** El 35% (8 pacientes) presentaron recidiva tumoral, siendo el lugar más frecuente la cavidad abdominal (5 casos). El tiempo medio entre el TOH y el diagnóstico de la recidiva fue de 22 meses. El tiempo medio entre el diagnóstico de la recidiva y el fallecimiento fue de 6.6 meses. De los 8 pacientes con recidiva han fallecido 7. Han fallecido 11 de los 23 pacientes (48%), 7 por recidiva del tumor (30%) y los 4 restantes (18%) por causas diferentes al tumor. La supervivencia acumulada fue de 66 (17 meses, siendo la supervivencia actuarial a 1, 3, 5 y 10 años del 77, 65, 42 y 23%. En el análisis univariante y multivariante resultó estadísticamente significativo la clasificación TNM y sus estadios ( $p < 0.05$ ), presentando mejor supervivencia a 3 años los estadios I-II (85%) que los estadios III-IVA (37%).

**Conclusiones** El TOH obtiene una supervivencia del 42% a los 5 años en aquellos pacientes con CCP irresecables para cirujanos con experiencia en resección hepática, tumores que con tratamientos paliativos tienen una supervivencia a 3 años es 0%. Sin embargo, dada la escasez de órganos, es conveniente realizar una selección de pacientes identificando aquellos que

## Resultados del trasplante hepático en el hepatocarcinoma avanzado

Margarit, C.; Hidalgo, E.; Bilbao, I.; Cechinel, M.; Castells, Ll.; Allende, E.  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain.

Se define como hepatocarcinoma (HCC) avanzado el que supera los criterios de Mazzaferro (tumor único superior a 5 cm o múltiple, hasta 3 nódulos de tamaño inferior a 3 cm.) y que no se admite como candidato a trasplante (TH). Actualmente está en discusión la ampliación de los criterios de TH en el HCC. Se plantea un estudio retrospectivo de la base de datos de TH que analice los resultados del TH en los HCC que según el estudio patológico del hígado explantado superaban estos criterios.

**Material y métodos** Entre 1988 y 2001, 99 pacientes fueron sometidos a TH por HCC, edad media de 59 años, Child-Pugh A25, B50, C25. Los pacientes fueron clasificados después del análisis de la pieza en estadio A (61) si cumplían los criterios, estadio B si los superaba (29) y estadio C si presentaba invasión vascular macroscópica o enf. extrahepática (8). Se comparan los resultados del TH en los estadios A, B y C.

**Resultados** El tamaño tumoral medio y el porcentaje de casos con más de 3 tumores fue de 2,5 cm y 0% en el estadio A, 4,1 cm y 45% en el estadio B y de 3,9 cm y 12% en el estadio C. La invasión vascular microscópica fue del 0%, 6,8% y 90% en los estadios A, B y C respectivamente. La recidiva tumoral fue del 11,2%, 10% y 71% en los estadios A, B y C respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre la mediana de supervivencia (66 y 87 m) y la supervivencia actuarial a 1,5 y 8 años (77% y 70%, 53 y 57% y 37 y 46%) en los estadios A y B respectivamente. Los resultados en el estadio C fueron significativamente peores: supervivencia media 15 m y actuarial al 1 y 5 años de 57% y 0%.

**Conclusión** Los resultados del TH en los pacientes con HCC que superaban los criterios de Mazzaferro pero no presentaban invasión vascular macroscópica o extrahepática fueron similares a los trasplantados con HCC precoz. Podría plantearse una ampliación de criterios en ciertas circunstancias sin que los resultados fueran inferiores.

## ¿Es realmente el MELD útil para la priorización de la lista de espera de trasplante hepático?

L Llado, J Figueras, R Memba, X Xiol, S Vázquez, E Ramos, J Torras, A Rafecas, J Fabregat, C Lama, y E Jaurieta. Unidad de Trasplante hepático, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de cuatro diferentes índices para predecir la mortalidad en lista de espera y con ello evaluar su utilidad para determinar la organización de la lista de espera.

**Material y Métodos:** Comparamos retrospectivamente dos grupos de pacientes; grupo M: aquellos pacientes que murieron en lista de espera, y grupo T: aquellos que fueron trasplantados, durante un mismo periodo de tiempo. Se evaluaron cuatro índices en el momento de entrar en lista de espera y justo antes del trasplante o el exitus, según el grupo. Los índices evaluados fueron: 1) la clasificación de Child-Pugh; 2) el MELD; 3) la escala de Freeman; y 4) el índice de Guardiola et al.

**Resultados:** La mortalidad en lista de espera fue de 15,9%. Todos los índices estudiados, excepto la escala de Freeman, fue mayor en el grupo M que en el grupo T en el momento de entrar en lista (MELD:  $17,4 \pm 8$  vs.  $12,3 \pm 6$ ,  $p=0,02$ ; Child:  $9,9 \pm 2$  vs.  $7,7 \pm 2$ ,  $p=0,002$ ; Freeman:  $9,7 \pm 4$  vs.  $7,3 \pm 3,9$ ,  $p=0,09$ ; Guardiola:  $2,6 \pm 0,9$  vs.  $1,7 \pm 0,7$ ;  $p=0,001$ ). El área bajo la curva en la curva ROC de todos los índices fue similar, siendo en todos los casos inferior a 0,8 (MELD: 0,75; Child: 0,78; Freeman: 0,65; Guardiola: 0,79).

**Conclusión:** La eficacia de los índices estudiados no es excelente para predecir la mortalidad en lista de espera, especialmente en el caso de poblaciones con elevada proporción de pacientes con hepatocarcinoma. Si bien el MELD tiene la ventaja de ser rápidamente asequible, objetivo y estandarizado no refleja la severidad de los pacientes con cáncer o enfermedades metabólicas.

## HEMORRAGIA CEREBRAL ESPONTÁNEA : VALORACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN A MUERTE CEREBRAL

Joan Gener , Tomás Torres, Maite Misis, Luisa Bordege, Patricia Cuadras\*.

Coordinación de Trasplantes. Servicio de Cuidados Intensivos. \*Neuroradiología. HUGTIP. Badalona

**Objetivo:** Probabilidad de la evolución a muerte cerebral (MC) de los enfermos ingresados en UCI con hemorragia cerebral espontánea (HICS) según el volumen del hematoma.

**Material y métodos:** Evaluamos retrospectivamente en 78 pacientes que ingresan en UCI en las primeras 48h de evolución de HICS el Glasgow (GCS) de ingreso y la valoración por TC mediante 2 radiólogos experimentados de la localización y el volumen del hematoma. Se hicieron dos grupos: en el grupo I los enfermos que presentaban un GSC inferior o igual a 8, con volumen del hematoma según localización de la hemorragia (lobar, ganglios basales, cerebelo o tronco), superior 65cc, 50cc, 20cc, o 5cc respectivamente. En el grupo II se incluyeron el resto de los enfermos.

**Resultados:** Estudiamos 78 pacientes de los cuales 25 de ellos evolucionaron a MC. Presentaron ICHE lobar 22 enfermos, 36 en ganglios basales, 12 en el cerebelo y 8 en tronco cerebral. 31 enfermos pertenecían al grupo I, de estos, 22 presentaron MC por solo 3 de los 47 del grupo II. La MC fue predicha correctamente con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 83%. En las HICS periféricas, con un vol. superior a 65cc la predicción de MC era del 75% y la especificidad del 64,3%, en la HIC de GB con un volumen superior a 50cc la sensibilidad era del 90,9% y la especificidad del 92%, y en las cerebelosas (Vol.> 20cc) y de tronco cerebral (Vol.> 5cc) la sensibilidad fue del 100%.

**Conclusiones:** El volumen de la hemorragia cerebral (según localización) en la TC de ingreso, junto con la escala de Glasgow, es un buen y fácil indicador de la evolución de la HICS a muerte cerebral.

## Antígeno prostático específico (PSA) en la valoración de donantes de órganos

Frutos, M.A. (1); Ruiz, P. (1); Mansilla, JJ (1); Requena, MV (2); Daga, D(2)

(1) Coordinación de Trasplantes, Hospital Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain. (2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria

El número de trasplantes realizados con órganos procedentes de donantes de edad avanzada está subiendo. Entre los riesgos que plantean este tipo de donantes destaca la transmisión accidental de tumores. Desde hace cinco años se realiza en nuestro centro una valoración del riesgo de transmisión de tumores. Entre otras pruebas, se practican análisis de PSA pre-extracción a todos los donantes varones mayores de 50 años.

Con esta estrategia se han encontrado 11 donantes (5,9 %) con PSA mayor de 6 ng/ml (VN: hasta 1.42±1.52 ng/ml (media ± SD). La edad media de los donantes con PSA elevada fue de 62.5 años (rango: 38-73) y ninguno presentaba historia previa de enfermedad prostática. La causa de muerte fue hemorragia cerebral en 7; anoxia cerebral post-parada en 3 y traumatismo craneal en 1. Tras conocer los resultados de PSA el urólogo practicaba un tacto rectal.

De los 11 donantes con PSA elevada en cuatro no se llegó a la extracción. A los 7 restantes con PSA entre 6 y 50 ng/ml se realizó la extracción seguida de un estudio anatomopatológico urgente de toda la próstata que mostró normalidad en 2; adenoma en 3; carcinoma en 1 y falso diagnóstico de carcinoma en 1. Ninguno de los trasplantados presentó carcinoma de próstata.

**Conclusión:** El análisis de PSA pre-extracción a los donantes de órganos debería mejorar la calidad y seguridad de la donación. Sin embargo, en el momento actual los donantes con PSA elevada condicionan incertidumbre por su baja especificidad, siendo necesario realizar estudios patológicos de toda la próstata con técnicas urgentes e imprecisas que pueden condicionar resultados erróneos. Pese a ello, se debe incluir el chequeo del cáncer de próstata en los donantes de órganos, incluyendo análisis de PSA en los varones mayores. La combinación de PSA, tacto rectal y estudios patológicos urgentes de la próstata, permitirá aceptar con seguridad este grupo de donantes a la espera de avances en la capacidad discriminativa de este tipo de análisis.

## PERSISTENCIA DE FLUJO DIASTÓLICO CEREBRAL EN DOPPLER TRANSCRANEAL DE PACIENTES EN MUERTE ENFÁLICA. MECANISMOS PARA ESTE HALLAZGO.

C. Cabrer, JM. Domínguez, M. Manyalich, R. Valero, J. Nicolás, E. Trias, C. García, A. Ruiz, A. Vilarrodona y D. Paredes. Hospital Clínic de Barcelona. Hospital Virgen del Rocio Sevilla

**Objetivo, material y métodos:** Se presentan 8 casos de pacientes en situación de muerte encefálica con registro de doppler transcraneal que no mostró ausencia de flujo telediastólico positivo, por lo que para el diagnóstico de ésta, se utilizaron otras pruebas instrumentales de soporte diagnóstico. Durante el período 2000-2002 fueron estudiados 8 pacientes diagnosticados clínicamente de ME con persistencia de flujo diastólico cerebral mediante doppler transcraneal. La etiología de la ME fue: 2TCE, 4 AVC hemorrágico y 2 AVC isquémico. En cinco pacientes existieron mecanismos de descompresión cerebral. Para confirmar el diagnóstico clínico de ME, en 2 pacientes se realizó un EEG y una arteriografía cerebral, 2 paciente un EEG y una angiogramografía cerebral con 99 m Tc-HMPAO y en 4 pacientes un EEG.

**Resultados:** Los 8 pacientes diagnosticados clínicamente de ME y con persistencia de flujo diastólico cerebral mediante doppler transcraneal presentaron EEG demostrativo de ausencia de actividad bioeléctrica cerebral. La arteriografía evidenció en todos los casos la ausencia de flujo sanguíneo cerebral y la angiogramografía con 99m Tc HMPAO también.

**Conclusión:** La sonografía doppler transcraneal es una técnica que aborda directamente la circulación intracraneal extracerebral. Por ello, en algunos casos de muerte encefálica, puede mostrar datos de persistencia de flujo telediastólico positivo a pesar de ausencia de circulación intracerebral útil. Ello, frecuentemente se asocia a situaciones de descompresión craneal, por lo que en estos casos es necesario recurrir a otras técnicas diagnósticas.

## Utilización de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9) para la búsqueda de indicadores que midan la capacidad generadora de un hospital

Sánchez Ibáñez, J. (1); Castro Villares, M. (2); Arrojo Fuentes, R. (1); Fernandez Garcia, A. (1); Vilela García, D. (1); Fernandez Lopez, V. (1); Escribano Rey, C. (1); Lemos García, C. (1); García Buitrón, J.M. (1)  
(1) Oficina Coordinación Trasplantes, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain. (2) Staff gerencia

**Introducción** La utilización del número de donantes reales por millón de población sirve para comparar la actividad entre países o regiones, pero no entre Hospitales, ya que la capacidad de generación de donantes va a estar en función del tipo de pacientes que ingresa en un Hospital. Por ello hemos utilizado el sistema CIE-9 para la búsqueda de indicadores mas fiables de la verdadera capacidad de generación de un Hospital.

**Objetivos** Conocer el numero de pacientes con patología neurocraneal (PNC) ingresados en el Hospital, en las Unidades de Críticos (UC) y el número de éxitos en estas unidades en el año 2000 y 2001 comparándolo con el numero de muertes encefálicas (ME) tras aplicar el programa de Garantía de Calidad.

**Material y métodos** Se utilizó el CIE-9 para conocer el número de pacientes ingresados en el Hospital en los años 2000 y 2001 que tenían algunos de los códigos con patología craneal. Cuantos fueron admitidos en las UC y cuantos fallecieron. Se relacionó este número con el total de ME en el mismo periodo.

**Resultados** El número total de ingresos en el Hospital y en las UC se mantuvo similar. Hubo una disminución importante en el número de éxitos, pero el porcentaje de ME respecto al total de éxitos con esta patología se mantuvo muy similar, aunque en términos absolutos hubo bastante diferencia.

**Conclusiones** La utilización del CIE-9 permite definir el perfil de pacientes de un Hospital y el porcentaje de éstos que desarrollan muerte encefálica podría ser un buen indicador de la potencialidad de generación. Seria necesario su aplicación en más Hospitales para poder determinar su verdadero valor.

	Ingresos hosp. PNC	Ingresos UC PNC	Exitus UC PNC	ME
2000	1997	573 (28.7%)	176 (30.7%)	69 (39.2%)
2001	2229	548 (24.6%)	113 (20.6%)	41 (36.2%)

## Estudio del potencial número de donantes de órganos en la ciudad de São Paulo, Brasil, con 18 millones de habitantes

Boni, R.C.(1); Delmonte, C.A.(2); Medina-Pestana, J.O.(1)

(1) Organización de Búsqueda de Órganos, Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, São Paulo, Brasil.

(2) Instituto Médico Legal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A partir de 1997 el sistema brasileño de trasplantes fue organizado en 3 niveles fundamentales: la Coordinación Nacional de Trasplantes (SNT), las Centrales Estadales (CNCDOs) y los hospitales notificantes. Fue creada una legislación específica para el pago de las actividades relacionadas a la captación de órganos y normatizada la distribución en lista única de los órganos obtenidos. Específicamente para el Estado de São Paulo, con 34 millones de habitantes, fueron creadas las Organizaciones de Búsqueda de Órganos (OPOs), con objetivo de identificar y efectivizar la donación a partir de las notificaciones de muerte encefálica, provenientes de los hospitales. En la ciudad de São Paulo, después de 1997, fueron creadas 4 OPOs, sedeadas en hospitales universitarios, las cuales, se volvieron responsables por hospitales públicos y privados, en áreas geográficas definidas.

**Objetivos** 1) Comparar dos series que evaluaran el número de potenciales donantes, una en 1991 y otra en 2000; 2) Evaluar el impacto causado sobre el número de notificaciones y donantes efectivos con la creación de las OPOs en la ciudad de São Paulo.

**Material y métodos** Para el primer objetivo, fue realizado estudio retrospectivo comparando dos series de laudos necroscópicos de víctimas de muerte violenta, autopsiadas en el Instituto Médico Legal de São Paulo (IML), en 1991 e 2000, elegiéndose el mes de mayo como muestra aleatoria. Se consideró potencial donante de órganos (PD) el paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE) como causa de óbito y que hubiese recibido tratamiento médico hospitalar antes de haber llegado al IML para autopsia. Para el segundo objetivo, estudiamos el desempeño de las OPOs en la efectivización de donantes de órganos en la ciudad de São Paulo en el período de 1998 a 2001.

**Resultados** En mayo de 1991, se registraron 1.039 autopsias, siendo encontrados 183 PD y, en mayo de 2000, de las 1.071 autopsias, 159 fueron considerados PD, lo que representa 5,9 y 5,3 PD/día, respectivamente. Fue menor la frecuencia de muertes por accidente de tránsito en 2000, siendo 130 ocurrencias (12%), cuando comparada a la de 1991 que fue de 221 (21,3%); aumentó el número de homicidios de 463 (44,4%), en 1991, para 626 (59%), en 2000 ( $p < 0,05$ ). De los 159 PD, en mayo de 2000, 30 fueron notificados a la CNCDO de São Paulo y apenas 10 se convirtieron en donantes efectivos. Por otro lado, estudiando las 3.391 notificaciones de muerte encefálica procedentes de las OPOs de 1998 a 2001, observamos la obtención de 662 donantes multiorgánicos. El número de notificaciones aumentó de 583, en 1998, para 1.050, en 2001. El número de donantes aumentó de 118, en 1998, para 202, en 2001. Aumentó la tasa de donantes, pasando de 6,5 pmp/año, en 1998, para 11,2 donantes pmp/año en 2001.

**Conclusiones** Para las series de 1991 y 2000, nuestra evaluación posibilita concluir que, incluso con número de PD manteniéndose elevado, solamente un quinto de ellos es notificado para la CNCDO comprometiendo seriamente la identificación de posibles donantes. Por otro lado, hubo aumento del número de notificaciones de muerte encefálica y de donantes en el período de 1998 a 2001.

## FTY720 con exposición reducida a Sandimmun Neoral® (ciclosporina) proporciona una apropiada profilaxis de rechazo en pacientes receptores de trasplante renal de novo. Resultados intermedios

Oppenheimer, F. (1); González Molina, M. (2); Torres, A. (3); Grinyó, J.M. (4)

(1) H. Clínic de Barcelona (2) H. Carlos Haya de Málaga (3) H.U. de Canarias (4) H. Ciudad Sanitaria de Bellvitge, por el Grupo Internacional de CFTY720A121

**Objetivo** Estudio en curso, multicéntrico, aleatorizado (2:2:2:1), activo controlado, con cuatro grupos, parcialmente enmascarado, de búsqueda de dosis, eficacia, tolerabilidad y seguridad que evalúa la sinergia de FTY720 con la exposición reducida de Sandimmun Neoral® (ciclosporina/CsA).

**Métodos** Adultos sometidos a trasplante renal primario procedente de donante vivo o cadáver fueron aleatorizados y recibieron su primera dosis (dosis inicial/DI) de la medicación del estudio antes del trasplante. Los cuatro grupos de tratamiento son: I FTY720 (5 mg DI pretrasplante, después 5 mg QD) + exposición reducida de CsA, II FTY720 (5 mg DI, después 2.5 mg QD) + exposición reducida de CsA, III FTY720 (5 mg DI, después 2.5 mg QD) + exposición completa de CsA, IV MMF (1 g de DI, después 2-3 g al día) + exposición completa de CsA. Todos los pacientes recibieron esteroides (CS). No se permitió el uso de inducción con anticuerpos. La dosis diaria de CsA se ajustó en base a las mediciones periódicas de la C-2h para asegurar que la exposición a la CsA para los grupos de tratamiento I y II se mantuviese al 50% o menos de la exposición a CsA en los grupos de tratamiento III y IV.

**Resultados** Hasta ahora se han incluido 266 pacientes sometidos a trasplante con un seguimiento medio de 202 días (intervalo 32-315). No se observó ninguna diferencia relevante en la raza, origen del donante ni en la edad entre los grupos de tratamiento. En la tabla 1 se presentan los resultados preliminares. La mayoría de los episodios de rechazo agudo fueron leves (Grado I de Banff) y reversibles con CS.

**Seguridad** FTY720 en combinación con la exposición reducida o completa de CsA y CS fue bien tolerada. Se informó bradicardia como acontecimiento adverso en el 16.4% y 2.6% de los pacientes con FTY720 y MMF respectivamente; la mayoría de episodios ocurrieron durante los primeros dos días después de la primera administración de FTY720 y fueron transitorios y asintomáticos en la mayoría de los casos.

**Conclusión** FTY720 con exposición reducida a Sandimmun Neoral® (ciclosporina) y CS proporciona una adecuada profilaxis de rechazo en pacientes receptores de trasplante renal de novo.

Eficacia	I/II (N=149)	III (N=78)	IV (N=39)
Rechazo agudo confirmado biopsia (BPAR)	20 (13.4%)	8 (10.3%)	3 (7.7%)
Pérdida del injerto	5 (3.4%)	2 (2.6%)	3 (7.7%)
Muerte	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1 (2.6%)



## Rechazo mínimo y excelente función del injerto mediante la monitorización de C-2h de Sandimmun Neoral® (ciclosporina) en pacientes receptores de trasplante renal: estudio internacional, prospectivo y aleatorizado

Pallardó, L. (1); Rodríguez, A. (2); Arias, M. (3); Gómez Huertas, E. (4); González Molina, M. (5); Checa, D. (6)

(1) Hosp. Univ. Dr. Peset, Valencia (2) Hosp. Univ. de Canarias, La Laguna (3) Hosp. Marqués de Valdecilla, Santander (4)

Hosp. Central de Asturias, Oviedo (5) Hosp. Carlos Haya, Málaga (6) Hosp. Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, por el grupo del Estudio MO2ART

**Introducción** Estudio diseñado para evaluar el impacto clínico de la monitorización de C-2h de Sandimmun Neoral® (ciclosporina para microemulsión) en pacientes receptores de trasplante renal de novo y para determinar los niveles óptimos de C-2h para la terapia de mantenimiento.

**Métodos** 290 pacientes (10 países), receptores de injertos vivos o de cadáver, fueron estratificados por función inmediata o retardada del injerto (IGF, DGF) y recibieron inmunosupresión triple (Sandimmun Neoral®, esteroides y MMF/AZA). Sandimmun Neoral® se inició a 5mg/kg bid y se ajustó hasta alcanzar niveles de C-2h de 1.6-2.0 ug/ml el día 5, 1.4-1.6 el mes 2 y 1.2-1.4 el mes 3. A los pacientes con DGF se les permitieron anticuerpos antilinfocíticos y/o niveles iniciales de referencia de C-2h reducidos. Después de 90 días, los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos con intervalos de C-2h de mantenimiento de 1.0-1.2 ug/ml y 0.8-1.0 ug/ml, respectivamente.

**Resultados** El análisis intermedio de Kaplan-Meier de 117 pacientes con 3 meses de seguimiento mostró una supervivencia del paciente y del injerto del 96% y 92% respectivamente. Sólo el 10% de los pacientes experimentaron rechazo agudo confirmado con biopsia (BPAR): 3 grado IA, 1 grado IB, 3 grado IIa, 2 grado IIB, 1 grado III y 1 rechazo hiperagudo. En los 70 pacientes (60%) con IGF, el 66% alcanzó exposición de referencia de C-2h el día 5 (media  $1.8 \pm 0.5$  ug/ml; dosis media de Sandimmun Neoral® de 10.6mg/kg/d); la misma en el mes 1 (dosis media de Sandimmun Neoral® 6.8mg/kg/d). La supervivencia del injerto y del paciente fue de 98% y 97% respectivamente y la incidencia de BPAR de 6%. De los 47 pacientes (40%) con DGF sólo el 19% alcanzó exposición de referencia de

C-2h el día 5 (media:  $1.2 \pm 0.5$  ug/ml; dosis media de Sandimmun Neoral® de 6.8mg/kg/d) aumentando al 47% al mes 1 (dosis media de Sandimmun Neoral® 5.7mg/kg/d). La supervivencia del paciente y del injerto fue del 91% y 85% respectivamente, y BPAR apareció en el 16% de los pacientes. Ninguno de los pacientes que recibieron profilaxis con anticuerpos experimentaron BPAR. En el mes 3, la creatinina sérica media y la GFR calculada fueron de 129umol/L y 65 ml/min respectivamente en pacientes con IGF, comparado con 136umol/L y 55ml/min en pacientes con DGF. La presión arterial sistólica y diastólica media fue de  $137 \pm 16$  y  $83 \pm 10$  mmHg respectivamente.

**Conclusiones** La monitorización de C-2h es un método eficaz, seguro y sencillo para optimizar el tratamiento con Sandimmun

## Eficacia de la inmunosupresión sin esteroides (EST) basada en Tacrolimus (TAC): resultados de un ensayo multicéntrico aleatorio en trasplante renal

Cantarell, M. C. (por el Grupo Europeo Tacrolimus/MMF sin Esteroides en Trasplante Renal)

Servicio de Nefrología, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain.

La inmunosupresión sin EST constituye un reto en trasplante renal. En un ensayo abierto, aleatorio, multicéntrico, de grupos paralelos en 47 centros europeos se comparó una pauta de TAC y MMF con utilización de dos dosis de daclizumab (DCL) (n=260) vs un régimen estándar de TAC, MMF y EST (n=278), durante 6 meses. Los datos demográficos de donantes y receptores fueron similares en ambos grupos. La supervivencia del paciente (98.9% vs 98.1%) y del injerto (95.7% vs 91.9%) no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (p=NS). La dosis requerida de TAC para alcanzar niveles similares fue menor en el grupo sin EST. Al final del ensayo, el 90.6% de los receptores del grupo sin EST permanecía sin ellos. No se detectó ninguna diferencia significativa en la incidencia de primer episodio de RA probado por biopsia (16.5 vs 16.5%), tanto corticosenible (12.6 vs 11.9%) como corticorresistente (4.3 vs 5%), ni en la de primer RA tratado (18.7 vs 20%), ni en la gravedad del RA: Banff I 9.7 vs 10.8%, II 6.8 vs 4.2%, III 0 vs 1.5% (p=NS). Las pérdidas de injerto fueron más frecuentes en el grupo sin EST (4.3 vs 8.1%, p=NS); la causa más frecuente fue el RA (1 vs 2%) y la trombosis (1 vs 1.6%). La salida del estudio fue más frecuente en el grupo sin EST (8.6 vs 16.5%, p=NS), y las causas más frecuentes fueron efectos adversos (4.3 vs 6.5%) y pérdida del injerto (2.9 vs 5.8%). La creatinina sérica al mes 6 fue similar en ambos grupos ( $134 \pm 46$  vs  $139 \pm 53$  umol/l, p=NS).

**Conclusiones** A los 6 meses postrasplante renal, la combinación de una inducción con DCL y una terapia de mantenimiento con TAC y MMF sin EST tiene una eficacia excelente y comparable a una pauta triple de TAC, MMF y EST, así como una similar incidencia y gravedad de RA, superv. de enfermo e injerto y función renal.

## Estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad de la reducción de la ciclosporina (CsA) en receptores de un aloinjerto renal que reciben sirolimus (SRL): estudio comparativo de dosis

Castillo, D. (1); Solá, R. (2); Pallardó, L. (3); González-Molina, M. (4); Maceira, B. (5); Pereira, P. (6); Rengel, M. (7); Zárrega, S. (8); Lloveras, J. (9); Lauzurica, R. (10); Rivero, M (11)

(1) Nefrología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. (2) Fundación Puigvert. (3) H. Dr.Peset. (4) H.Carlos Haya. (5) H. Universitario de Canarias. (6) H. Virgen del Rocío. (7) H. Gregorio Marañón. (8) H. Cruces. (9) H. del Mar. (10) H.Germans Trias i Pujol.

(11) H. Puerta del Mar.

**Objetivo** este trabajo evalúa si el uso de dosis reducida de CsA (rCsA) con SRL podría proporcionar una inmunosupresión adecuada y reducir la potencial nefrotoxicidad asociada con la dosis estándar de CsA (eCsA)

**Métodos** Se han reclutado aproximadamente 400 pacientes receptores de un primer o segundo trasplante renal en este estudio multicéntrico, randomizado, comparativo estudio a un año. Los pacientes se aleatorizaron bien a grupo de rCsA o al de eCsA; SRL se administró diariamente para unos niveles valle entre 4-12 ng/ml (HPLC) y STE siguiendo la práctica clínica habitual. Estaba prohibida la inducción con anticuerpos. Los objetivos de eficacia incluían Rechazo Agudo Probado con biopsia (BPAR), creatinina sérica, y supervivencia de paciente (SP) e injerto (SI)

**Resultados** Se incluyeron 161 y 162 pacientes en los grupos rCsA y eCsA respectivamente. Los niveles medios de SRL y CsA fueron 9,1 ng/ml y 104,9 ng/ml en el grupo rCsA y 9,1 ng/ml y 165,3 ng/ml en el fCsA respectivamente. La incidencia de BPAR fue de 9,9% en el rCsA vs 14,2% en el grupo eCsA respectivamente ( $p=N.S.$ ). Los valores medios de creatinina sérica a los 12 meses fueron 1,83 mg/dL vs  $2,00 \pm 1,27$  mg/dL ( $p=0,01$ ) en el grupo rCsA y fCsA respectivamente. La SP y la SI en ambos grupos fue  $>98\%$ . No había diferencias significativas entre los grupos rCsA y eCsA para colesterol:  $259 \pm 67$  mg/dL vs  $251 \pm 71$  mg/dL, triglicéridos:  $248 \pm 163$  mg/dL vs  $239 \pm 120$  mg/dL, HDL- Colesterol:  $58 \pm 22$  mg/dL vs  $62 \pm 26$  mg/dL, o LDL- Colesterol:  $159 \pm 65$  mg/dL vs  $147 \pm 61$  mg/dL. El efecto adverso más común en ambos brazos fueron la hiperlipidemia (27%), infecciones del tracto urinario (190%), linfocite (15,82%) e hipertensión (13,8%). Para estos eventos no hubo significación estadística entre ambos grupos.

**Conclusiones** La supervivencia del paciente e injerto fue excelente en ambos grupos junto con unas tasas bajas de rechazo agudo. Estos datos apoyan el uso de SRL junto con rCsA y STE en receptores de novo de un trasplante renal y que este régimen

## Equivalencia terapéutica de micofenolato sódico con revestimiento entérico (EC-MPS, Myfortic™) vs Micofenolato Mofetil (MMF) a los 12 meses en pacientes receptores de trasplante renal de novo

González Molina, M. (1); Oppenheimer, F. (2); Gentil, M.A. (3); del Castillo, D. (4)

(1) H. Carlos Haya, Málaga (2) H. Clínic de Barcelona (3) H. Virgen del Rocío, Sevilla (4) H. Reina Sofía, Córdoba, por el Grupo Internacional ERLB 301

**Introducción** Micofenolato sódico con revestimiento entérico (EC-MPS, Myfortic™) es una nueva formulación destinada a liberar ácido micofenólico (MPA) en el intestino delgado para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

**Métodos** Ensayo multicéntrico, doble ciego, con doble enmascaramiento en el cual se aleatorizaron pacientes receptores de trasplante renal de novo a EC-MPS (Myfortic™) 720 mg bid ( $n=213$ ) o a MMF 1000 mg bid ( $n=210$ ) en combinación con prednisona y Sandimmun Neoral® (ciclosporina para microemulsión) concomitantes. Se recogieron resultados de 12 meses que incluyeron episodios de rechazo agudo confirmados por biopsia (BPAR), pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento como una variable compuesta (fallo de eficacia), episodios de rechazo crónico confirmados con biopsia, la frecuencia de acontecimientos adversos (AAs) y las infecciones.

**Resultados** Las características basales del paciente entre los grupos fueron similares, excepto en el tiempo de isquemia fría  $>24$  horas y en el panel de anticuerpos reactivos, donde el grupo de EC-MPS (Myfortic™) presentaba desventajas (diferencia respectiva de  $p=0.051$  y  $p=0.019$  vs MMF). La tasa de fallo de eficacia a los 12 meses fue similar para los dos grupos de tratamiento (28.2% EC-MPS, Myfortic™ vs 28.1% MMF); el grupo tratado con EC-MPS (Myfortic™) mostró una ventaja numérica pequeña pero consecuente comparado con MMF en las variables de eficacia individuales. La BPAR fue de 22.5% vs 24.3%, los episodios de rechazo crónico confirmados con biopsia (mes 3-12) fueron de 2.8% vs 6.2% y la pérdida del injerto fue de 3.8% vs 4.3% para EC-MPS (Myfortic™) y MMF respectivamente. El perfil de seguridad global fue similar en ambos grupos, con menos infecciones graves en el grupo de EC-MPS (Myfortic™) (22.1% vs 27.1%, ns). La interrupción o las modificaciones de la dosis debido a AAs gastrointestinales fueron del 15% en EC-MPS (Myfortic™) vs 19.5% MMF (ns).

**Conclusiones** Estos datos de 12 meses apoyan los resultados de 6 meses, que demostraron que EC-MPS (Myfortic™) era al menos equivalente a MMF. Se observaron menos incidencias numéricas de episodios de rechazo e infecciones graves en el grupo de pacientes de EC-MPS (Myfortic™). Estas tendencias a favor de EC-MPS (Myfortic™) indican que esta formulación de micofenolato sódico con revestimiento entérico es un tratamiento eficaz y bien tolerado para los pacientes receptores de trasplante renal de novo.

## Factores de riesgo de mortalidad en el trasplante hepático

Bilbao Aguirre, I. (1); Figueras, J. (2); Grande, L. (3); Cleries, M. (4); Jaurrieta, E. (2); Visa, J. (3); Margarit, C. (1)  
(1) Cirugía General. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) Cirugía General, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain (3) Cirugía General. Hospital Clínico. Barcelona. Spain (4) Servicio Catalán de la Salud. Barcelona

**Objetivo** Analizar la supervivencia del injerto en los trasplantes hepáticos e identificar los factores de riesgo para la pérdida del injerto.

**Material y métodos** Estudio retrospectivo y multicéntrico de Cataluña, en que se analizaron variables del receptor, donante y cirugía mediante el método Kaplan-Meier (análisis univariable) y la regresión de Cox (análisis multivariable). Durante el periodo 1991-1995 fueron trasplantados 74 pacientes de un total de 640 pacientes. La edad media fue 47.6 años. Las causas de trasplante fueron, disfunción del injerto en 12 (16.2%), causas inmunológicas en 26 (35.1%), problemas técnicos en 23 (31.1%), recurrencia de la enfermedad de base en 7 (9.5%) y otras causas en 6 (8.1%). Más de la mitad (39 pacientes) estaban hospitalizados en el momento del trasplante. El tiempo transcurrido entre el 1 y 2 trasplante fue <7 días en 20 y >30 días en 50.

**Resultados** La supervivencia del injerto fue a 1 y 5 años de 60,8% y 49,5% vs 75.6% y 64.8% en la serie de 640 pacientes. Factores pronósticos de pérdida del injerto en el análisis univariable fueron, bilirrubina receptor >12 mg/dl (0.02), urea >35 mg/dl (0.02), trasplante por causa diferente al fallo primario del injerto (0.01) y transfusión >15 CH (0.001), y en el análisis multivariable fueron la bilirrubina > a 12 mg/dl (RR 2.3 p=0.01), la edad (por cada año se incrementa el RR en 1.04 p=0.02), y la causa de trasplante (inmunológica RR 4, técnica RR 2.7 y otras RR 6.9, comparado con la disfunción del injerto RR 1, p=0.02).

**Conclusión** El trasplante por fallo primario del injerto tiene el mejor pronóstico en nuestra experiencia. En las otras causas de trasplante, es fundamental decidir el trasplante antes que la bilirrubina sea >12 mg/dl o haya un deterioro grave de

## Resultados del trasplante hepático en el manejo del fracaso hepático fulminante

Fernández Hernández, JA (1); Robles campos, R (1); Marín, C (1); Hernández, Q (1); Sánchez-bueno, F (1); Ramírez, P (1); Rodríguez González, JM (1); Juján Monpeán, JA (1); Acosta, F (2); Parrilla, P (1)  
(1) Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. (2) Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

**Introducción** El tratamiento conservador del fracaso hepático fulminante (FHF) tiene una mortalidad del 70-80%, mientras que la aplicación del TOH supone un incremento de las tasas de supervivencia hasta el 60-90%. La identificación precoz de los pacientes que deben ser trasplantados y la exclusión de aquellos con mal pronóstico a pesar del TOH debe efectuarse en base a la identificación de los factores pronósticos existentes.

**Objetivo** Describir retrospectivamente los resultados de nuestra experiencia en el manejo del FHF con el empleo del TOH analizando la supervivencia obtenida e identificando los factores pronósticos que influyen en la misma.

**Pacientes y métodos** Entre mayo-1989 y enero-2002 se trasplantaron 26 pacientes, 17 mujeres y 9 hombres, con una edad media de 38 años. Se realizaron 33 trasplantes, al efectuarse 3 trasplantes triples y uno doble, de los que el 40% fueron idénticos AB0-D/R, el 51% compatibles y el 9% incompatibles. Todos los pacientes poseían, en el momento del TOH, una actividad de PT <30%, con un grado de encefalopatía III en el 42% y IV en el 38%. Las etiologías más frecuentes fueron la criptogénica con 11 casos (42%), y la vírica con 10 casos (38%), destacando entre estas últimas el VHB (6 casos). El 50% de los pacientes presentaron complicaciones pre-TOH (insuficiencia respiratoria y/o renal).

**Resultados** La mortalidad global fue del 46% (n=12), destacando como causas de muerte las infecciosas (n=6) y las neurológicas (n=2), la mayoría de ellas (66%, n=8) en el primer año. Nueve pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas, biliares en 5 casos (19%), hemoperitoneo en 2 y complicaciones vasculares en 2, estas últimas en pacientes portadores de órganos incompatibles. Las complicaciones infecciosas se observaron en 13 casos (50%) siendo éstas responsables de la muerte de los enfermos en 4. Se identificaron 18 episodios de rechazo, 12 agudo, 2 hiperagudos y 4 crónicos. En los pacientes con hígado compatible (n=23) sólo se observaron 2 casos de rechazo crónico y 9 agudos que respondieron a tratamiento inmunosupresor. Por el contrario, en los pacientes con hígado incompatible (n=3) se observaron dos episodios de rechazo hiperagudo y dos casos de rechazo crónico que obligaron a re-TOH. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 68%, 50% y 41%, respectivamente. La supervivencia a 1, 3 y 5 años en el periodo 1989-1995 fue del 64%, 59% y 59% Vs 77% y 77% a 1 y 3 años, respectivamente para el periodo 1996-2002. En este último periodo se advirtió una menor mortalidad al 1º año (35% Vs 22%, p<.05), menor incidencia de insuficiencia renal (41% Vs 33%) y respiratoria (41% Vs 11%) y una mayor identidad de órganos (67% Vs 17%), respecto del periodo previo. El análisis univariable (supervivencia y mortalidad) identificó como factores pronósticos la encefalopatía, los hallazgos en el EEG y la presencia de insuficiencia renal y/o respiratoria, identificándose, según el análisis multivariable, el grado de encefalopatía como el factor de mayor impacto en la supervivencia y la presencia de insuficiencia respiratoria el de mayor impacto en la mortalidad.

**Discusión** Los mejores resultados obtenidos a partir de 1995 deben relacionarse fundamentalmente con una selección e indicación más precoz para TOH basándonos en la identificación de los factores pronósticos existentes. Esta mayor precocidad permite un mayor tiempo de espera para obtener un órgano óptimo en un paciente que todavía no ha desarrollado complicaciones que empeoren el pronóstico del TOH. Los malos resultados obtenidos con el empleo de órganos incompatibles avalan esta política de indicación precoz de TOH y el empleo de medidas de sostén, sobre todo en situaciones desesperadas, como el hígado bioartificial, el xenotrasplante e, incluso, el TOH de donante vivo.

## TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES PORTADORES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

A Rafecas, G Rufi, X Xiol, J Fabregat, A Sabaté, J Torras, E Ramos, C Lama, L Lladó, C Baliellas, J Figueras, L Casais, E Jaurieta. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Objetivo:** Presentar los dos primeros casos de trasplante hepático (TH) en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC).

**Resultados:** Dos pacientes varones, de 36 años de edad y grupo sanguíneo 0, reunían los criterios aceptados por el grupo multidisciplinario (hepatólogos, infectólogos y cirujanos). Su carga viral era indetectable, y tenían un porcentaje de CD4 del 24%, con unas cifras totales de 424 y 300/mm<sup>3</sup> respectivamente, antes del TH. Ambos TH se realizaron según la técnica habitual, de donante cadáver y tras estar en la lista de espera propia del hospital 2 y 3 meses. La inmunosupresión consistió en inducción con Basiliximab y Ciclosporina A (CyA). No se utilizaron corticoides, ni tratamiento con Interferon - Ribavirina. Los pacientes continuaron con el tratamiento antiretroviral (TAR) que recibían antes del TH: efavirenz, estavudina y lamivudina en un caso, y efavirenz, estavudina y abacavir en el otro. Recibieron la profilaxis antibiótica habitual, nistatina durante el ingreso y cotrimoxazol. No se realizó profilaxis para CMV. No presentaron ninguna infección oportunista. El primer paciente presentó un episodio de rechazo en la cuarta semana del TH, tratado con bolus de corticoides, que a partir de entonces se añadieron al tratamiento inmunosupresor junto con el Mofetil Micofenolato y la CyA.

Con un seguimiento de 9 y 2 meses la evolución clínica y analítica de los dos pacientes es normal. El RNA del VHC sigue siendo positivo en ambos casos.

**Conclusiones:** Estos resultados iniciales ofrecen una esperanza a unos pacientes, que, a pesar de mejorar su supervivencia con los nuevos TAR, fallecen de las complicaciones de la cirrosis hepática por VHC.

## Resultados del trasplante de 28 injertos hepáticos 'split'

Margarit, C.; Asensio, M.; Bilbao, I.; Hidalgo, E.; Chávez, R.; Iglesias, J.  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain.

**Introducción** El objetivo es exponer nuestra experiencia con la técnica de partición del injerto hepático o trasplante hepático 'split' (THS) para trasplantar a un adulto o adolescente y un niño.

**Métodos** Desde octubre de 1992 a abril del 2002, hemos realizado 14 particiones hepáticas, obteniéndose 28 injertos que se implantaron a 28 pacientes, 12 adultos y 16 niños. La partición hepática se realizó ex situ en todos los casos menos en uno que se realizó una técnica mixta. La partición se realizó en la línea media en 3 casos y a la derecha del ligamento falciforme en 11 ocasiones dependiendo del tamaño del receptor pediátrico.

**Resultados** 1) Receptores pediátricos: la edad media fue de 3,4 años y el peso medio de 13kg. En 6 casos se solicitó un hígado en urgencia Opor; hepatitis fulminante (3), retrasplante urgente (2) y enfermedad de Byler (1). Siete pacientes eran atresias de vías biliares y uno un síndrome de Budd-Chiari, una hiperoxaluria primaria (Tx hepato-renal), hepatitis neonatal (1). La mortalidad postoperatoria fue de 5 casos (31%); 4 urgentes (66%) y uno electivo (10%). Las causas fueron; fallo multiorgánico (FMO) perioperatorio en 3 pacientes trasplantados en situación de extrema gravedad, una hemorragia cerebral a los 2 días al retirar un sensor de PIC y un FMO a los 5 días secundario a una trombosis portal y hemorragia. Los 11 pacientes restantes fueron dados de alta y están vivos en la actualidad. Las complicaciones técnicas fueron una trombosis portal, una trombosis arterial y 4 complicaciones biliares.

2) Receptores adultos: la edad media fue de 53 años, seis presentaban un hepatocarcinoma, sobre cirrosis en 5 y uno fibrolamelar, cinco eran cirróticos de distintas etiologías y otro un retrasplante por recurrencia del virus C. Todos eran casos electivos aunque el 45% eran Child C. La mortalidad postoperatoria fue de 2 casos (16.6%), por shock irreversible después de un retrasplante por fallo primario del injerto 'split' y por sepsis a los 55 días después de presentar ascitis rebelde e insuficiencia renal. Las complicaciones técnicas fueron una trombosis parcial de la v. porta y 4 complicaciones biliares. La supervivencia al año fue del 84%.

**Conclusión** El trasplante hepático split ha permitido trasplantar a 7 niños y 7 adultos mas en nuestro programa. Los resultados en los casos electivos (10 niños y los 12 adultos) han sido buenos con una supervivencia al año del 85% mientras

## Trasplante hepático split en adultos y niños: resultados

Moreno, A.; Moreno, E.; García, I.; Meneu, J.C.; Loinaz, C.; Jimenez, C.; Gomez, R.; Abradelo, M.; Gimeno, A.; Ortiz, C.; García-Sesma, A.; Fundora, Y.

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, MADRID, Spain.

**Introducción** La carencia de órganos obliga al desarrollo de alternativas técnicas para expandir el número de injertos.

**Objetivo:** Reflejar los resultados en trasplante hepático "split". Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional.

**Material y métodos** Entre Abril de 1986 y Octubre de 2002 realizamos 875 trasplantes. El programa de split se inició en Abril de 1991 y hasta la fecha llevamos a cabo 18 casos. Edad media  $42.27 \pm 25.65$  años; 5 niños y 13 adultos; 83.3% mujeres. Trasplante urgente: 38.9%. Peso medio de los receptores:  $52.29 \pm 20.87$  kg. Los 6 primeros participación ex situ (33%). Tiempos medio de isquemia fría  $460 \pm 265.69$  minutos, caliente  $64.33 \pm 11.78$  minutos. Consumo medio:  $5.59 \pm 4.87$  concentrados de hemáties,  $11.56 \pm 7.42$  plasma fresco congelado, y  $4.89 \pm 4.99$  plaquetas.

**Resultados** Al final del estudio y tras un seguimiento medio de  $10.83 \pm 12.51$  meses, el 55.56% de los pacientes están vivos.

1. Supervivencia actuarial 1 y 3 años excluyendo fallecimientos precoces (5 casos: 27.7%): 77%. Supervivencia actuarial en trasplante no urgente a 1 y 3 años: 91%. Supervivencia actuarial del injerto a 1 y 3 años 44.12%.

2. Mortalidad: a) perioperatoria: 5 casos: fracaso multiorgánico en el seno de fallo hepático fulminante (1), parada cardíaca intraoperatoria secundaria a hipercaliemia (1), recidiva precoz de hepatitis gigantocelular autoinmune (1), shock séptico tras trasplante split por rechazo crónico (1), anemia aplásica farmacorresistente (1). b) en el seguimiento: 3 casos: en el postoperatorio de trasplante por rechazo crónico 4 años tras el trasplante split (1), complicaciones biliares (1), recidiva de hepatocarcinoma. (1)

3. Complicaciones tardías: trombosis arterial (2): uno retrasplantado 4 meses postrasplante; rechazo crónico (2), recidiva de hepatitis (1).

**Conclusiones** El trasplante hepático 'split' es modificación técnica válida para incrementar la disponibilidad de injertos hepáticos ofreciendo mejores resultados en la situación no urgente.

## Factores pronósticos en el trasplante hepático pediátrico. Análisis multivariante

López Santamaría, M (1); Gámez, M (1); Murcia, J (1); Leal, N (1); Hernandez, F (1); Tovar, JA (1); Frauca, E (2); Diaz, MC (2); Camarena, C (2); Hierro, L (2); de la Vega, A (2); Jara, P (2); Goldman, L (3)

(1) Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. (2) Servicio Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain (3) Servicio de Anestesia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Antecedentes: el trasplante hepático (TH) fué aceptado como procedimiento terapéutico convencional hace menos de 20 años. Por tanto, el pronóstico a largo plazo de los enfermos trasplantados, especialmente los niños, es aún desconocido.

**Objetivo** Analizar factores de riesgo independientes asociados con una menor supervivencia de los enfermos y de los injertos en una serie de 330 TH realizados en 272 niños durante un periodo de 17 años.

**Material y métodos** 1) Análisis univariante de supervivencia del injerto y enfermos (Kaplan-Meier, test log-rank) en 45 variables relacionadas con el estado pretrasplante, técnica quirúrgica y circunstancias del donante. 2) Introducción de aquellas cuya  $p < 0,1$  en un modelo logístico de efectos proporcionales; selección de las que son independientes mediante eliminación progresiva (backward), y estimación del riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Resultados** En el análisis univariante 11 variables influyen sobre la supervivencia del injerto: edad, talla normalizada (z-score), peso del receptor, grado de urgencia, tipo de reconstrucción arterial, necesidades intraoperatorias de hemoderivados, necesidad de transfundir plaquetas, trasplantes, TH por cirrosis (autoinmune y criptogénica), peso del donante ( $< 10$  Kg) y época (Primera: 1986-1991; segunda 1991-1996; tercera: 1996-). De ellas, en el análisis multivariante 4 se asocian independientemente a una menor supervivencia del injerto (razón de verosimilitud  $p < 0,0001$ ): grado de urgencia del TH (enfermo procedente de unidad de cuidados intensivos; RR=2,91, IC: 1,39-6,01), receptores  $< 3$  años (RR=3,72; IC95% = 2,10-6,78), TH por cirrosis (RR 2,80; IC95% = 1,23-6,19) y época del trasplante (RR de primera y segunda épocas respecto de tercera respectivamente de 4,18 y 2,93). Utilizando la época no como covariable sino como criterio de estratificación, se obtienen las restantes mismas 3 variables. Respecto a la supervivencia de los enfermos, el TH en niños  $< 3$  años (RR=2,21, IC = 1,12 - 5,23), la necesidad de trasplante (RR=2,73) y la época son las variables independientes asociadas a un peor pronóstico.

**Conclusiones** El TH en niños pequeños se asocia a un riesgo incrementado de pérdida del injerto o muerte del enfermo. La

## TOLEROGENIC DENDRITIC CELLS MEDIATE A T SUPPRESSOR CELL CASCADE

N Suciu-Foca, JS Manavalan, PC Rossi, G Vlad, A Yarilina, M Colonna\*, R Cortesini: Columbia University, New York, NY;\*Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

**Objective:** To elucidate the nature of the cellular and molecular changes which underlies the induction of immunological tolerance. **Methods:** Allospecific T cells lines were generated. The phenotype, functional and molecular characteristics of responding and stimulating cells were analyzed. **Results:** The direct interaction between antigen specific CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T suppressor cells (T<sub>S</sub>) with Antigen Presenting Cells (APC) results in the tolerization of APC by inducing the upregulation of immunoglobulin like transcript 3 (ILT3) and ILT4. We show here that such tolerogenic APC anergize alloreactive CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells converting them into regulatory T cells (T<sub>R</sub>) which in turn, continue the cascade of suppression by tolerizing other APC. Interleukin 10 (IL-10) also induces ILT3 and ILT4 upregulation in APC, implying a common mechanism of APC-mediated suppression. Study of HIV-1 infected individuals, who have elevated amounts of IL-10 in the serum revealed increased frequency of circulating ILT3<sup>+</sup> and ILT4<sup>+</sup> monocytes. **Conclusion:** This finding, and the observation that in organ allograft recipients quiescence is associated with the presence in the circulation of donor-specific T<sub>S</sub> and T<sub>R</sub>, emphasize the importance of the cross-talk between tolerogenic APC and T cells in suppression of the immune response.

Ratones tratados con un ciclo corto de CyA e injertados con timo neonatal alogénico "mismatched" para clase I necesitan ser timectomizados para inducir tolerancia estable a un aloinjerto de piel del mismo haplotipo que el del timo.

José-Ignacio Rodríguez-Barbosa<sup>1,2</sup>, Guiling Zhao<sup>1</sup>, Gary W. Haller<sup>1</sup>, David H. Sachs<sup>1</sup>, and Megan Sykes<sup>1</sup>.  
Surgical Service, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, MGH East Bldg. 149, 13<sup>th</sup> Street, Boston, MA 02129, USA.,  
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca", Murcia.

**Objetivos:** Estudiar la necesidad de eliminar el timo del receptor para permitir el injerto de timo alogénico (clase I mismatched) neovascularizado bajo la protección de un ciclo corto de Ciclosporina (CyA) administrada durante 12 días en un modelo murino.

**Material y Métodos:** Se realizó un injerto de timo neonatal de ratones de la cepa B10.MBR (K<sup>b</sup>) debajo de la cápsula del riñón en ratones eutímicos y timectomizados (ATX) de la cepa B10.AKM (K<sup>b</sup>) con y sin CyA durante 12 días. A los dos meses se realizó una laparotomía exploratoria para comprobar el estado de los injertos. Tres meses después se realizaba un aloinjerto de piel mismatched para clase I de la cepa B10.AKM, para determinar si se había inducido tolerancia al injerto. Un mes más tarde, recibieron un segundo injerto alogénico "third party" de piel de la cepa B10.BR para verificar que la tolerancia era específica de donante. La reactividad mediada por células T CD4 y CD8 se estudió al momento del sacrificio.

**Resultados:** Los ratones receptores ATX y eutímicos control tratados con CyA mostraron buena aceptación del injerto neonatal de timo alogénico a los 2.5 meses después del trasplante, mientras que los ratones receptores no tratados con CyA (tanto ATX como eutímicos control) habían rechazado los injertos de timo. Todos los receptores ATX y tratados con CyA aceptaron el aloinjerto de piel del mismo haplotipo que el del timo por un periodo mayor a 30 días. Sin embargo, los ratones ATX no tratados y los eutímicos rechazaron injertos de piel de la cepa B10.MBR en un periodo de 14 días. Curiosamente, el grupo de ratones B10.MBR ATX y tratados con CyA que habían aceptado un injerto del mismo haplotipo que el timo previamente injertado, lo rechazaron cuando se desafiaron con un aloinjerto "third party" de la cepa B10.BR (comparte el alelo de clase K<sup>b</sup> con la cepa B10.AKM y lleva un alelo de clase I mismatched con respecto al receptor). Se llevaron a cabo ensayos de citotoxicidad mediada por células un mes más tarde después de que el injerto B10.BR había sido rechazado y todos los grupos de ratones mostraron respuestas anti-B10.AKM y third party, incluyendo los ratones ATX y tratados con CyA.

**Conclusiones:** El alotrasplante de timo neonatal a través de una barrera de histocompatibilidad de clase I bajo la protección de CyA requiere timectomía para que pueda inducirse una tolerancia específica de donante, pero este tipo de tolerancia no es robusta y se rompe mediante un aloinjerto de piel "third party" que expresa el alelo de clase I del donante en asociación con otro aloantígeno de clase I diferente.

## Sirolimus inhibe la aterogenesis en un modelo experimental de hipercolesterolemia

Castro, C (1); Carbonell, P(1); Andrés, V(1); Campistol, JM (2)

(1) Laboratorio de Biología Vascular, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), Valencia. (2) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**Introducción** La aterogenesis es un proceso multifactorial con un importante componente inflamatorio y una intensa respuesta celular fibroproliferativa y migratoria. Estudios previos han demostrado una potente actividad antiproliferativa y antimigratoria de Sirolimus (SRL).

**Objetivo** Investigar la eficacia de SRL como inhibidor del proceso de aterogenesis en animales con hipercolesterolemia.

**Métodos:** Ratones 'knock-out' para el gen de la apolipoproteína E sometidos durante 6 semanas a una dieta aterogénica. Se incluyó un grupo control y 2 grupos tratados con SRL (1 y 4 mg/kg, SRL1 y SRL4, respectivamente; administración subcutánea a días alternos). Tras el sacrificio se obtuvo suero para determinación de niveles de colesterol, y se extrajo la aorta torácica y abdominal para valorar la presencia de ateromas tras tinción con Oil Red O, utilizando planimetría computarizada para cuantificar el área total y el área de lesión ateromatosa en el cayado de la aorta. Los resultados se expresaron como media±error estándar de la media. Las diferencias entre grupos se analizaron por ANOVA y test Fisher's PLSD.

**Resultados** Comparado con los niveles de colesterol antes del inicio de la dieta aterogénica (330±91 mg/dL), los 3 grupos mostraron un aumento significativo (2723±821, 2331±703 y 2438±735, en control, SRL1 y SRL4, respectivamente) ( $p < 0.0001$  vs. pre-dieta;  $p = \text{NS}$  comparación valores post-dieta). La tinción con Oil Red O mostró ateromatosis en los 3 grupos, especialmente en el cayado de la aorta. La cantidad de ateroma en el grupo control fue del 41%±6%, observándose un descenso significativo en los grupos tratados con Sirolimus (SRL1: 18%±3%,  $p < 0.0003$  vs. Control; SRL4: 14%±2%,  $p < 0.0001$  vs. Control). El tratamiento con SRL (SRL1 y SRL4) inhibió el desarrollo de aterogenesis en un 56% y 66%, respectivamente.

**Conclusiones** El SRL es un potente inhibidor de la aterogénesis en ratones hipercolesterolémicos. Experimentos en curso determinarán el efecto de SRL sobre la respuesta inflamatoria y proliferativa en la pared arterial. Este efecto de SRL podría resultar beneficioso en la prevención de la vasculopatía del injerto.

## Influencia del microquimerismo hematopoyético en la tolerancia del órgano en trasplante renal y cardiaco

Pujal, J.M (1); Manito, N. (2); Grinyó, J.M. (3); Grañena, A. (4); Caldés, A. (3); Costa, S. (1); Beneitez, D. (1); Gallardo, D. (4)

(1) Unitat d'Al·lorreactivitat, Institut Català d'Oncologia, l'Hospitalet (2) Servei de Cardiologia, Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet (3) Servei de Nefrologia, Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet (4) Servei d'Hematologia Institut Català d'Oncologia,

**Introducción** En trasplantes de órganos sólidos, existe la posibilidad de puesta en circulación de células hematopoyéticas del donante en el receptor.

Células circulantes tipo linfocitos memoria u otros pueden tener una vida media elevada en un entorno favorable. La inmunidad residual del paciente trasplantado puede actuar de varias formas desencadenando una reacción de rechazo alógeno o tolerando estas células HLA no idénticas, mejorando así la aceptación del órgano implantado. Existe controversia sobre la función real de dichas células.

**Objetivos** Analizar la existencia de microquimerismo en sangre periférica tras un trasplante de riñón o corazón. Determinar si éste se asocia a una mayor hiporreactividad entre donante y receptor, contribuyendo a una mayor tolerancia inmunológica y así a un descenso de la tasa de rechazo del implante.

Determinar la incidencia de discrepancias HLA entre donante y receptor y correlacionarla con el impacto del microquimerismo en el éxito del trasplante. Determinar qué poblaciones leucocitarias están afectadas por el microquimerismo.

**Pacientes y métodos** Entre Mayo 2001 y Septiembre 2002 se han incluido en el estudio 78 pacientes: 11 trasplantados de corazón y 67 trasplantados de riñón. Disponemos del DNA de células de sangre periférica de donantes, receptores pre-trasplante y receptores a 1, 6 y 12 meses post-trasplante. El estudio de microquimerismo se realiza mediante PCR-VNTR y PCR-STR. El tipaje HLA se efectúa por RSCA.

**Resultados** Se detecta microquimerismo en 39% de pacientes. Determinación de HLAA-B-DR en 60 pacientes muestra mismatch en 6 alelos en 4 pacientes, en 5 alelos en 18 pacientes, en 4 alelos en 26 pacientes y 12 pacientes con un máximo de 3 alelos dispares.

El microquimerismo hematopoyético es frecuente. Se contrastarán resultados clínicos de inmunosupresión, rechazo y

### Calcipresina 1 interacciona con calcineurina en linfocitos T humanos

Aubareda Rodríguez, A.; Mulero Roig, M.C.; Cama Sánchez, M.; Pérez-Riba, M.

Centre de Genètica Mèdica i Molecular-CGMM Institut de Recerca Oncològica-IRO08907 Hospitalet del Llobregat. Spain

Los fármacos anti-calcineurínicos usados actualmente en el protocolo básico de inmunosupresión en trasplantes, ciclosporina y FK506, actúan de forma específica inhibiendo la actividad fosfatasa de calcineurina (o PP2B). Esta enzima es una serina-treonina fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina, de expresión ubicua e implicada en múltiples respuestas celulares. Se han encontrado diversos sustratos *in vivo*, entre los cuales se encuentran la familia de los factores de transcripción NFAT. En linfocitos T, los NFAT al ser desforilados por calcineurina se translocan al núcleo, donde ejercen su función al activar la transcripción de citoquinas tales como IL-2, activando los linfocitos T y desencadenándose la respuesta inmune.

Calcipresina 1 (CALP1) es una proteína codificada por el gen humano DSCR1 que inhibe la actividad fosfatasa de calcineurina y por tanto, es un posible inmunosupresor endógeno que podría resultar útil a nivel terapéutico.

El trabajo que se presenta demuestra que CALP1 se expresa en la línea celular humana Jurkat de células T. Tras confirmar la existencia de la interacción de CALP1 y calcineurina A en células T, se procedió a determinar la zona de unión de CALP1 a calcineurina. Con este fin se expresaron diversas formas truncadas de CALP1 en bacterias, cuyos productos purificados se utilizaron en estudios de pull down *in vivo* con células Jurkat. Este motivo de unión se ha acotado a 38 aminoácidos en la región carboxi-terminal.

El desarrollo de nuevos inmunosupresores anti-calcineurínicos más específicos y con menos efectos secundarios que los utilizados en la actualidad es imprescindible para mejorar la terapia del trasplante. Para ello, es indispensable caracterizar los mecanismos de acción de estos nuevos inmunosupresores, entre ellos CALP1, en la vía de señalización celular de calcineurina para determinar así su posible uso terapéutico.

### Tipificación de los genes de HLA de clase II (DRB) mediante la PCR a tiempo real

Casamitjana Ponces, N.C.P. (1); Faner, R.F. (2); Colobran, R.C. (2); Ribera, A.R. (1); Pujol, R.P. (2); Juan, M.J. (2); Palou, E.P. (1)

(1) LIRAD-Immunohematología, Centre de Transfusio i Banc de Teixits, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) LIRAD-Immunología, Centre de Transfusio i Banc de Teixits, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

**Objetivo** Desarrollar mediante la aplicación de la PCR a tiempo real, una metodología para definir los polimorfismos de los alelos de HLA de clase II: HLA-DRB1, 3, 4 y 5, que supere las limitaciones de los sistemas actuales de tipificación, en términos de tiempo, pasos a realizar, contaminaciones y ambigüedades en los resultados, y que permita una discriminación alélica de baja resolución.

**Método** Se ha diseñado un sistema de PCR a tiempo real basado en el uso de primers y sondas de hibridación específicos de distintas secuencias de los alelos de HLA-DRB. En cada tubo de PCR se hallan hasta tres sondas marcadas con diferentes fluorocromos en su extremo 5'. Con este sistema se han analizado 200 muestras que ya habían sido tipadas en nuestro laboratorio con técnicas de alta y baja resolución, y se han comparado los resultados de los tipajes para validar el nuevo sistema desarrollado.

**Resultados** En todas las muestras tipadas los resultados obtenidos concuerdan con los obtenidos con los otros sistemas de tipificación. En las muestras analizadas que ya habían sido tipadas por baja resolución, se ha observado que con el sistema de PCR a tiempo real se producen menos ambigüedades en los resultados que con los otros sistemas. Respecto la PCR-SSP, se ha conseguido reducir el número de tubos en 8 y el tiempo de realización en 30', y respecto la PCR-SSO, en 2h.

**Conclusiones** Se ha desarrollado una metodología fiable que consigue reducir de una manera muy importante el tiempo y las etapas requeridos para realizar una tipificación de baja resolución de los alelos del HLA-DRB. Esto lo hace un sistema muy apropiado para el tipaje de muestras en trasplantes de órganos sólidos de urgencia.



## Efficacy and safety of combined treatment with Interferon and Ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation

García-Retortillo, M.; Forns, X.; Serrano, T.; Suárez, F.; García-Valdecasas, J.C.; Navasa, M.; Rimola, A. Liver Unit, IMD. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Aim** To assess the efficacy and safety of combined antiviral therapy in HCV-cirrhotic patients awaiting LT.

**Patients and methods** 25 HCV-RNA positive cirrhotic patients were treated with interferon (3MU/d) and ribavirin (400mg/12h). Therapy was initiated when the predicted time to LT was less than 5 months and continued until LT. Viral load (VL) was determined every 15 days using a commercial quantitative assay. Samples testing negative were retested by a more sensitive PCR method.

### Results

**a) EFFICACY:** HCV-RNA became negative before LT in 7 (28%) of 25 patients. Virological response (VR) was achieved at week 5 (range: 2 to 13 weeks). In 9 additional patients (36%) VL decreased >2 log. All 7 patients who achieved VR have undergone LT; HCV-RNA remains undetectable in 3 (follow-up 4 to 36 weeks) and reappeared in 4 (at weeks 2, 4, 5 and 8 after LT).

**b) SAFETY:** Dose reduction was necessary in 16 patients due to adverse events: leukopenia (17), thrombocytopenia (12), anemia (6), asthenia (7), drug-related fever (5), rash (3), bacterial infection (2) and acute hepatitis (1).

### Conclusions

1) Combined antiviral therapy achieves VR in a significant proportion of HCV-infected patients awaiting LT. Even in patients with VR, recurrence of HCV-infection occurs suggesting that the therapeutic strategy might be improved;

2) Adverse events are frequent but close clinical follow-up prevents the appearance of severe complications.

## Fibrosis hepática en la recidiva de hepatitis C después del trasplante hepático (TH): papel protector de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina

Rimola, A(1); Guevara, G(1); Navasa, M(1); Forns, X(1); Garcia-Retortillo, M(1); Fernandez, J(1); Garcia-Valdecasas, J.C(2)

(1) Servicio Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Servicio Cirugía, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

La recidiva de la hepatitis C en el TH se asocia frecuentemente con el desarrollo de fibrosis hepática acelerada. Los fármacos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina (IECAS y ARA-II) se han mostrado eficaces en reducir la fibrosis en distintos modelos experimentales y humanos.

**Objetivo** Investigar si la administración de IECAS y/o ARA-II reduce la aparición de fibrosis hepática en la recidiva de hepatitis C en el TH.

**Métodos** Análisis retrospectivo de 106 pacientes con TH y recidiva de hepatitis C, clasificados según recibieran IECAS y/o ARA-II (Grupo 1, n=24; captopril=2, enalapril=15, lisinopril=2, valsartan=4, irbesartan=1) o no recibieran estos fármacos (Grupo 2, n=82), y comparación de ambos grupos en relación a distintas variables (t de Student y chi cuadrado).

**Resultados** Los Grupos 1 y 2 no difirieron significativamente en edad y sexo de receptores y donantes, genotipo de virus C, grado de compatibilidad HLA, año del trasplante, inmunosupresión de base, duración de tratamiento con corticoides, incidencia y tratamiento de rechazo e incidencia de enfermedad por CMV, pero sí lo hicieron en relación a la incidencia de fibrosis hepática severa en la última biopsia realizada (fibrosis en puentes o cirrosis) que fue menos frecuente en el Grupo 1 que en el Grupo 2 (6/24, 25%, versus 47/82, 57%, respectivamente; p=0.005), y ello ocurrió a pesar de que el tiempo de seguimiento histológico (tiempo desde el trasplante hasta la última biopsia hepática) fue más prolongado en el Grupo 1 que en el Grupo 2 (85±23 meses versus 62±29 meses, respectivamente; p=0.001). La duración del tratamiento con IECAS y/o ARA-II en el Grupo 1 (60±27% del tiempo de seguimiento histológico) no tuvo influencia sobre la fibrosis hepática.

**Conclusión** La administración de fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina podría ser de utilidad en reducir la progresión de la fibrosis hepática asociada a la recidiva de la hepatitis C en el TH.

## Cambios en la incidencia y gravedad de la recidiva de hepatitis C post-trasplante hepático durante el periodo 1990-1999

Alonso Casado, O.; Loinaz Seguro, C.; Abradelo de Usera, M.; Manrique Municio, A.; Gómez Sanz, R.; Jiménez Romero, C.; Meneu Díaz, J.C.; García García, I.; Moreno González, E.

Servicio de Cirugía General, Ap. Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Objetivo** Determinar los cambios en la incidencia y gravedad de la recidiva de hepatitis C y su asociación con los cambios en los rechazos agudos e inmunosupresión durante el periodo 1990-1999.

**Material y métodos** De 213 trasplantes hepáticos en sujetos con infección por VHC, seleccionamos una muestra de 131 injertos que incluyó: todos los sujetos con hepatitis grado 3-4 de Scheuer o hepatitis colestásica fibrosante (hepatitis grave); injertos sin hepatitis grave con seguimiento mínimo de 2 años. El seguimiento medio fue de  $1848,5 \pm 1000,7$  días. Dividimos la muestra en 5 grupos en función del periodo de trasplante. Diseñamos un estudio de cohortes histórico considerando como variable independiente el periodo de trasplante y como variables dependientes las relacionadas con la recidiva de hepatitis C, el rechazo y la inmunosupresión. Analizamos la supervivencia actuarial libre de hepatitis, de hepatitis grave y relacionada con recidiva de hepatitis C en función del año de trasplante, el rechazo y la inmunosupresión.

**Resultados** No hubo diferencias en el porcentaje de sujetos sin hepatitis ni con hepatitis grave. La incidencia de hepatitis colestásica fue superior en los periodos 96-97 y 98-99 ( $p=0,019$ ). La supervivencia libre de hepatitis disminuyó en los últimos periodos ( $p=0,015$ ). La supervivencia libre de hepatitis grave al año de trasplante fue de 95% en 90-91 y 80% en 98-99. La supervivencia relacionada con recidiva de VHC a los 5 años fue 93,5% en 90-95 y 82,5% en 96-99 ( $p=0,068$ ). Ni el rechazo ni la inmunosupresión se asociaron significativamente a cambios en las supervivencias.

**Conclusión** La recidiva de hepatitis C post-trasplante hepático presentó mayor gravedad y mortalidad en la segunda mitad de la década de los 90, sin que hayamos podido asociarlo a los cambios en la inmunosupresión.

## Análisis de las quasiespecies del virus C de la hepatitis en el trasplante hepático

Moreno García, JMG; del Campo Terrón, SCT; Moraleda García, GMG; García Gonzalez, MGG; de Vicente López, EVL; Nuño Vazquez-Garza, JNV; Fortun Abete, JFA; Martín, PM; Bárcena Marugán, RBM.

Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción** La variabilidad genética del virus C de la hepatitis (VCH) y la aparición de quasiespecies podría considerarse como una estrategia en el mantenimiento de la infección viral. El trasplante hepático junto con la terapia inmunosupresora podrían estar relacionadas directamente en la evolución de las quasiespecies del VCH.

**Objetivo** Evaluar si el trasplante hepático y la terapia inmunosupresora modifican la distribución y evolución de las quasiespecies del VCH.

**Métodos** Se estudiaron 2 grupos de pacientes: 8 sometidos a trasplante hepático y 9 sin trasplante con una distribución de sexo, edad, histología y tiempo de evolución de la enfermedad similares. Se analizaron 2 muestras de suero con un intervalo de tiempo entre ellas de 5 años. La variabilidad genética del VCH se estudió en la región hipervariable del genoma viral mediante: 1) polimorfismo conformacional de cadena sencilla (SSCP); el grado de diversidad se expresó como el nº de nuevas bandas observadas, y 2) nested RT-PCR y secuenciación; el nº de clones secuenciados de cada muestra fue de  $10 \pm 2$ . El grado de complejidad se expresó como el nº de cambios de nucleótidos/ nº de nucleótidos secuenciados entre todos los clones obtenidos de cada muestra. También se calculó el grado de variación entre las 2 muestras del mismo paciente. El análisis estadístico se realizó mediante la t de Student.

**Resultados** Mediante SSCP, no se encontraron diferencias significativas ni entre muestras basales y finales al comparar el número de bandas entre pacientes trasplantados y no trasplantados ni tampoco entre ambos grupos en relación al número de variantes que aparecen o desaparecen. Mediante secuenciación, se encontró menor diversidad genética en las muestras finales de los pacientes trasplantados ( $p$ -distance: pacientes trasplantados: 0.04 vs no trasplantados: 0.07) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusión** La terapia inmunosupresora post-trasplante parece disminuir la variabilidad de las quasiespecies del VCH.

## Papel del TGF $\beta$ en la fibrosis asociada a la recidiva de hepatitis C (recidiva-C) en el trasplante hepático (TH)

Rimola, A(1); Cisneros, L(1); Blasco, C(1); Caballeria, J(1); Pares, A(1); Navasa, M(1); Garcia-Valdecasas, JC(2); Fuster, J(2); Visa, J(2); Rodes, J(1)

(1) Servicio Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Servicio Cirugía, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona

La fibrosis acelerada es la característica más relevante de la recidiva-C post-TH. Sin embargo, los mecanismos fibrogénicos no han sido investigados adecuadamente en esta entidad. Uno de los factores más importantes en la fibrogénesis hepática es el TGF $\beta$ , del que se ha sugerido que la ciclosporina (CsA) aumentaría su producción mientras que tacrolimus (FK) la disminuiría.

**Objetivo** Investigar si existe una sobre-expresión hepática de TGF $\beta$  en la recidiva-C post-TH, y si ésta se relaciona con la fibrosis y con el anticalcineurínico utilizado.

**Métodos** **a)** tejido hepático de 46 pacientes con TH y recidiva-C (CsA=30, FK=16), 35 sin TH pero con hepatitis crónica C, y 17 controles (tejido normal durante laparotomía); **b)** determinación del grado histológico de fibrosis (I-IV) y del índice de fibrosis (grado/año), y **c)** determinación de mRNA de TGF $\beta$  (extracción de RNA, retrotranscripción a cDNA, y PCR).

**Resultados** No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin TH en relación a mRNA de TGF $\beta$  tras ser clasificados en distintos subgrupos según el grado de fibrosis, aunque ambos grupos mostraron valores superiores al grupo control (0.34, 0.40 y 0.19 unidades arbitrarias, respectivamente;  $p < 0.05$ ). Tampoco hubo diferencias en el mRNA de TGF $\beta$  de los pacientes trasplantados con CsA o FK (0.33 y 0.34). No obstante, entre los pacientes trasplantados hubo una relación significativa entre el grado de fibrosis y el mRNA de TGF $\beta$  (fibrosis 0-II: 0.25; fibrosis III-IV: 0.43;  $p = 0.02$ ). Asimismo, la expresión del mRNA de TGF $\beta$  fue más intensa ( $p = 0.034$ ) en los pacientes con TH y fibrosis rápida (índice de fibrosis  $> 0.704$ ; mRNA TGF $\beta$ : 0.45) que en los con fibrosis lenta (índice de fibrosis  $< 0.704$ ; mRNA TGF $\beta$ : 0.29).

**Conclusiones** TGF $\beta$  se halla involucrado en la fibrosis asociada a la recidiva-C post-TH, pero la falta de diferencias entre pacientes trasplantados y no trasplantados con hepatitis crónica C no apoya la idea que una sobre-expresión de TGF $\beta$  pueda explicar la fibrosis acelerada frecuentemente observada en los pacientes trasplantados. La expresión del TGF $\beta$  no depende del anticalcineurínico utilizado.

## Profilaxis de la recidiva del VHB mediante vacunación post-trasplante: influencia del estado replicativo pre-TOH y del tratamiento con lamivudina

Albeniz Arbizu, E; Bárcena Marugán, R; Otón Nieto, E; Carrera Alonso, E; García González, M; Moreno García, J; de Vicente López, E; Nuño Vazquez-Garza, J; Martín, P.

Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Introducción** La vacunación post-TOH frente al VHB se ha propuesto como alternativa al tratamiento con Gammaglobulina anti-VHB, permitiendo su suspensión en los pacientes respondedores.

**Objetivos** 1) Evaluar la tasa de respuesta a la vacunación frente al VHB en pacientes trasplantados por hepatopatía AgHBs. 2) Estudiar que factores inciden en la respuesta.

**Pacientes y métodos** Doce pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con el VHB (tabla 1) en monoterapia con CyA o FK tratados al menos durante 24 meses con IgHB específica, AgHBs y DNA-VHB negativos y con biopsias sin datos de recidiva frente al VHB: 2 meses después de la interrupción de la IgHB, se inició la vacunación frente al VHB (40 $\mu$ g IM), repitiendo dosis al mes y cada 2 meses mientras los títulos de anti-HBs descendían pero se mantenían superiores de 10 UI/L. Se consideraron respondedores aquellos con títulos estables o que aumentaron en dos determinaciones consecutivas y no respondedores si el título caía  $< 10$  UI/L. Se reinició la IgHB en los no respondedores. No se modificó el tratamiento con lamivudina.

**Resultados** El 9/12 (75%) respondieron a la vacunación (seguimiento medio de  $43 \pm 22.5$  meses). La tolerancia fue buena. Número de dosis para conseguir seroconversión entre 3 y 9. 7 de los 9 respondedores (77%) presentaron títulos medios de anti-HBs durante el seguimiento de 10-100 UI/L y 2 (23%) mayores de 100 UI/L. No influyó en la respuesta a la vacunación el estado replicativo pre-TOH, el tratamiento con lamivudina, el anticalcineurínico utilizado, ni la cifra de leucocitos o linfocitos.

**Conclusiones** 1) La tasa de respuesta a la vacunación post-TOH frente al VHB, es del 75% en nuestra serie. 2) El estado replicativo o el tratamiento con lamivudina no parece ser determinante en el resultado de la vacunación. 3) Nuestros datos aconsejan utilizar esta estrategia en la profilaxis de la recurrencia del VHB post-TOH.

## Estudio de la eficacia y tolerancia del Adefovir en paciente con infección crónica por VHB resistentes a la lamivudina

Cid Gómez, L.; Bárcena Marugán, R; Lopez Serrano, P; García González, M; Martín, P; Fortun, J; De Vicente, E; Lopez Hervas, P.

Gastroenterología.Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Fundamento** Estudiar la eficacia del Adefovir dipivoxil en pacientes con cirrosis por infección por VHB o en pacientes trasplantados con recidiva del VHB resistentes a la lamivudina. Evaluar la tolerancia y la aparición de efectos secundarios con dicho tratamiento.

**Pacientes y métodos** Hemos estudiado 5 pacientes, de edad media de 55 años (52-62a), 4 hombres y 1 mujer, con infección por VHB, HbeAg (antiHBe + y DNA + tratados con lamivudina y que desarrollaron resistencia por mutación YMDD después de un tiempo medio de tratamiento de 22 meses (16-39m). Tres padecían cirrosis por VHB y dos desarrollaron HB postrasplante por injerto antiHBe +. Los pacientes recibieron Adefovir a dosis de 10 mg/día v.o manteniendo su tratamiento con Lamivudina a 100mg/día. Se realizó determinación mensual del DNA del virus B por PCR así como analítica rutinaria (Bilirrubina, Albúmina, Creatinina, Fósforo, A.Protombina y Hemograma).

**Resultados** El tiempo de seguimiento ha sido de 12,4 meses (5-20m). La cifra media de DNA pretratamiento fue de  $190 \times 10^6$  copias/ml. Los niveles de transaminasas así como la evolución de la carga viral se reflejan en tabla 1. La cuantificación del VHB descendió en más del 99,5% en 5 meses, siendo indetectable en dos de ellos por PCR. La cifra de transaminasas (GPT) se normalizó en 4 de los 5 los pacientes. Un paciente falleció mientras estaba en lista de TH. Otro se trasplantó, manteniendo HBsAg (y los restantes se han mantenido estables, con DNA- y HbsAg (Ninguno ha presentado insuficiencia renal ni descenso en la cifras de

L-Carnitina. No han aparecido efectos secundarios durante el seguimiento ni se han desarrollado resistencias al tratamiento.

**Conclusiones** El índice de respuesta fue del 100% a los 5 meses con caída superior al 99,5% de la cifra de DNA. No se han desarrollado resistencias hasta el momento actual. No se han encontrado efectos secundarios tras 12,4 meses de seguimiento. El Adefovir es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de la infección por cepas del VHB resistentes a la lamivudina.

Evolución analítica de los pacientes tras tratamiento con Adefovir

Pacientes	Duración tto (meses)	GPT pretto	DNA inicial	DNA 1 mes	DNA final (copias/ml)	GPT final (U/L)
1	20	82	$31 \times 10^6$	$1.6 \times 10^6$	<1000	30

## Elección de la dosis inicial de Sirolimus y Tacrolimus en el periodo post-trasplante inmediato en pacientes trasplantados renales

Jiménez Fernández, O(1); Campistol, JM(2); Vidal, E(1); Faura, A(2); Oppenheimer, F(2); Brunet, M(1)

(1) Laboratori de Farmacologia.CDB, Hospital Clinic de Barcelona. (2) Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona.

En este estudio piloto se evalúa la dosis inicial óptima de Sirolimus (SRL) y Tacrolimus (TAC) en pacientes trasplantados renales.

**Pacientes** Grupo I (n=7): Sirolimus 2 mg/d PO después de una única dosis de inicio de 6 mg el día 1, TAC (0.1 mg/Kg/d) y STE. Grupo II (n=8): SRL 15 mg el día 1, posteriormente 5 mg/d, TAC (0.05 mg/Kg/d) y STE (el TAC se elimina durante el cuarto mes). Debido a la dificultad para alcanzar los niveles terapéuticos de SRL y TAC en ambos grupos, se realizó la siguiente corrección: Grupo I: SRL 3mg/d después de una triple dosis de inicio de 6 mg los días 1, 2 y 3, TAC (0.2 mg/Kg/d). Grupo II: SRL 15 mg los días 1, 2 y 3, posteriormente 6 mg/d, TAC (0.1 mg/Kg/d) y STE. El SRL se determinó por HPLC/UV y el TAC por MEIA. El perfil farmacocinético se realizó durante los primeros 5-10 días post-trasplante y al 3er y 6o mes.

**Resultados** GRUPO I: SRL: Cmin: 2.5, 4.3 y 4.9 ng/ml y AUC: 132.4, 177.3 y 155.9 ng\*h/ml a los 5-10 días, 3 y 6 meses. TAC: Cmin: 8.5, 9 y 7 ng/ml y AUC: 146.3, 143.1 y 100.5 ng\*h/ml a los 5-10 días, 3 y 6 meses respectivamente. GRUPO II: SRL: Cmin: 3.4, 8.4 y 10.4 ng/ml y AUC: 168.2, 319.2 y 329.6 ng\*h/ml a los 5-10 días, 3 y 6 meses. TAC: Cmin: 5.2, 6.6 y 3 ng/ml y AUC: 81, 89 y 49.8 ng\*h/ml a los 5-10 días, 3 y 6 meses. Los resultados obtenidos demuestran que la dosis inicial de SRL en ambos grupos no es suficiente para alcanzar niveles terapéuticos (4-12 y 4-18 ng/ml, en los grupos I y II respectivamente) durante los primeros 5-10 días post-trasplante, ni siquiera después de realizar el incremento de dosis. En lo referente al TAC, se obtienen unas medianas de Cmin de 8.5 ng/ml y 5.2 ng/ml en los grupos I y II respectivamente (niveles óptimos: 10-15 y 5-10 ng/ml respectivamente). Se observa una buena correlación entre Cmin y AUC en ambos fármacos (SRL:  $r^2=0.898$ , TAC:  $r^2=0.866$ ). La incidencia de rechazo agudo fue del 10% y 12% en el grupo I y II respectivamente.

**Conclusiones** Las dosis iniciales propuestas para el SRL y TAC producen valores de Cmin bajos en los primeros 5-10 días

## DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE RENAL CON TACROLIMUS: BAJA INCIDENCIA EN EUROPA.

J.Pascual, R.Marcén, F.J.Burgos, A.Tato, M.T.Tenorio, F.Liaño, J.Ortuño  
Servicios de Nefrología y Urología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

La introducción de tacrolimus en inmunosupresión primaria en TR supuso un descenso en la incidencia de rechazo agudo (RA). Su utilización se asoció en los primeros ensayos clínicos en fase III a incidencias de diabetes mellitus (DM) de novo (necesidad de insulina > 30 días) en hasta un 20% de receptores. Su uso en nuestro Servicio se ha asociado a una baja incidencia de DM de novo. En el presente trabajo analizamos nuestra serie y la comparamos con los estudios europeos antedichos publicados entre 1997 y 2002 con el fin de establecer la incidencia real en nuestro medio.

Entre 1997 y 2001 hemos realizado 155 TR basados en tacrolimus (0.2 mg/k/d ajustando para niveles 8-15 ng/ml, con rápido descenso de esteroides). La incidencia de RA fue de 13 %, y el 89 % de los injertos funcionan (Agosto-2002). Solamente 5 enfermos desarrollaron DM de novo (3.2 %). Siete estudios europeos de utilización de tacrolimus como inmunosupresor básico en TR se han publicado entre 1997 y 2002 (en total, 2744 enfermos en tacrolimus combinado con Aza o MMF y/o esteroides). Dos ensayos fueron comparativos con CsA estándar y en microemulsión respectivamente, y cinco fueron comparativos de diversas pautas con tacrolimus, sin comparación con CsA. El seguimiento fue entre 3 y 12 meses en todos los enfermos. La incidencia de RA fue de 6-35% y la incidencia de DM de novo entre 3% y 8.3%. El único ensayo con incidencia >6% fue el primer europeo (Mayer et al 1997, dosis tacrolimus 0.3 mg/kg/día); la mayoría de los enfermos se trataron con 0.2 mg/kg/d de tacrolimus desde el inicio, niveles <15ng/ml y descenso rápido de esteroides.

Conclusiones: Esta experiencia revisada de modo sistemático confirma la nuestra propia de utilización de tacrolimus en inmunosupresión primaria en TR, con una eficaz protección frente al rechazo agudo junto a una baja incidencia de DM de novo. La tendencia a la utilización de dosis moderadas del fármaco, niveles más bajos y dosis de esteroides reducidas minimiza el impacto sobre el metabolismo glucídico.

## Estudio de concentración controlada del uso de la combinación Sirolimus (SRL) – Ciclosporina (CSA) en pacientes negros

Machado, P.G. (1); Hosaka, B.H. (1); Felipe, C.R. (1); Garcia, R. (1); Franco, M. (3); Alfieri, F. (2); Cesarine, D.E. (1); Silva Jr., H.T. (1); Medina-Pestana, J.O. (1)

(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Laboratórios Wyeth do Brasil, São Paulo, Brasil (3) Disciplina de Patología, UNIFESP, São Paulo, Brasil

**Objetivo** En un estudio de fase III, pacientes negros recibiendo CSA y Prednisona necesitaron dosis mayores de SRL (5mg/día) para alcanzar menor incidencia de Rechazo Aguda (RA) comparado con Azatioprina. Debido a las diferencias raciales en los diferentes países, un estudio prospectivo fue diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de 2 diferentes concentraciones de SRL para esta población de alto riesgo.

**Métodos** Receptores negros de trasplante renal recibieron CSA 8-10 mg/kg/día, Prednisona (30 mg/día) y una dosis de ataque de 15 mg seguida de dosis diarias fijas de 5 mg de SRL hasta el séptimo día, cuando ellos fueron randomizados, para mantener concentraciones sanguíneas de SRL entre 8 y 12 ng/mL en el grupo I (GI) o entre 15 y 20 ng/mL en el grupo II (HPLC).

**Resultados** 43 (20 GI/ 23GII) pacientes fueron incluidos en este estudio en marcha [edad media 35.1±11.3 años; 32 hombres; número medio de HLAmm=3.5±1.2; tiempo medio de seguimiento: 179 días (25-332). No hubo muertes y hubo 2 pérdidas de injerto, una en cada grupo, debido a la disfunción inmediata en receptores de riñones marginales. La incidencia general de RA, comprobada por biopsia, en el mes 3 fue de 9.3% [GI: 13% (1 borderline/ 1 IA/ 1 IIA) vs. GII: 4% (1 borderline), ns]. En los días 14, 28, 60 y 90, las concentraciones medias de CSA fueron 310±173 vs 348±162, 188±75 vs. 152±78, 106±38 vs. 99±40, 149±121 vs. 114±51 ng/mL, respectivamente (ns). La media de las concentraciones de SRL fue: 16.7±9.7 vs. 18.6±8.3 (ns), 19.2±9.8 vs. 18.5±10.5 (ns), 11.5±5.1 vs. 21.6±10.5, (p=0.002), y 13.9±5.4 vs. 22.2±8.8 ng/mL (p=0.002). En el tercer mes, la media de las dosis de SRL fue mayor en el GII (3.7±2.8 vs. 7.6±3.7 mg/día, p=0.004), pero la media de las dosis de Prednisona fue equivalente (7.2±8.0 e 4.6±8.0 ng/mL. No hubo diferencias en las concentraciones de creatinina (1.5±0.5 e 1.6±0.4 mg/dL), de colesterol (286±95 vs. 246±62 mg/dL) y de triglicéridos (369±383 vs. 235±107 mg/dL), pero los pacientes del GII tuvieron valores menores de hemoglobina (13.8±1.9 vs. 11.2±1.8 mg/dL, p=0.002). No hubo diferencias comparando la incidencia de infecciones, trombocitopenia o leucopenia.

**Conclusión** Este estudio demuestra que nuestra población de trasplantados negros puede presentar incidencias muy bajas de RA y buena función renal usando estrategia de concentración controlada de SRL/CSA. La concentración terapéutica ideal, recién acabado el trasplante, parece ser de, como mínimo, 12 ng/mL.

## Beneficio de la inmunosupresión sin esteroides (EST) basada en Tacrolimus (TAC): perfil metabólico y densidad ósea en un estudio comparativo aleatorio

Pascual, J. (por el Grupo Europeo Tacrolimus/MMF sin Esteroides en Trasplante Renal)  
Hospital Ramón y Cajal. Servicio de Nefrología, Madrid, Spain

En un estudio abierto, aleatorio, multicéntrico, de grupos paralelos en 47 centros europeos se comparó una pauta de tacrolimus (TAC), MMF y EST (n=278) con otra de daclizumab (DCL), TAC y MMF sin EST (n=260). A los 6m, ambas pautas mostraron una eficacia excelente y similar en términos de superv. del paciente, del injerto y RA probado por biopsia (16.5%). El 90.6% de los receptores del segundo grupo permanecía sin EST a los 6 meses. La incidencia de efectos adversos fue similar excepto en fenómenos trombóticos (2.9 vs 6.9%, p=0.04) y neumonía (1.1 vs 4.2%, p=0.03), más frecuentes en el grupo sin EST. La incidencia de infección urinaria grave (5.8 vs 2.9%, p=0.04) y de diabetes mellitus de novo (7.9 vs 2.3%, p=0.003) fue mayor en el grupo con EST (con insulina, un 5% y un 1.8%, respectivamente). Se desarrollaron 4 neoplasias malignas, todas en el grupo con EST. El colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron más elevados en el grupo con EST (p=NS) y en el grupo sin EST se observó una disminución de estos tres niveles plasmáticos respecto a los valores basales (p<0.05). La incidencia de HTA fue mayor con EST (62 vs 52%, p<0.05). La Cr sérica media al mes 6 post-tx fue similar en ambos grupos (p=NS). Una densitometría ósea en columna lumbar y cuello femoral fue practicada a un subgrupo de 93 pacientes. Al 6m las medias de índice Z lumbar y femoral descendieron respecto a los valores basales en el grupo con EST (n=45), mientras que en el grupo sin EST (n=48) mejoraron.

**Conclusiones** La inmunosupresión con TAC y MMF sin EST tras inducción con DCL permite una incidencia de RA, supervivencia y función renal similar a la obtenida con una pauta con EST, con una menor incidencia de diabetes mellitus de novo y una tendencia favorable en perfil lipídico, HTA y densidad ósea.

## Estudio multicéntrico internacional prospectivo, randomizado Timoglobulina® versus Simulect® como terapia de inducción en trasplantes renales procedentes de cadaver

Del Castillo Caba, Den representación del Grupo de Estudio Inducción con Timoglobulina(r).  
Hospital Reina Sofía, Córdoba, España.

Los anticuerpos (Ac) monoclonales anti receptor de la IL-2 se han propuesto como una alternativa a los Ac. antilinfocitarios policlonales en la terapia de inducción en el trasplante renal, los estudios que comparan la eficacia y seguridad de ambas terapias son escasos.

El propósito de este estudio multicéntrico (18 centros en EEUU y 13 en Europa) prospectivo y randomizado fue comparar la eficacia y seguridad de Timoglobulina(r) (TIM) (Ac. Antitimocítico policlonal) frente a Simulect(r) (SIM) (Ac. Monoclonal antireceptor (IL-2) como tratamiento de inducción en trasplantes renales con riesgo inmunológico o de retraso en la función del injerto.

Todos los pacientes cumplieron como mínimo uno de los siguientes criterios de inclusión en base al donante (D) y/o al receptor (R):

1. Dependientes del D: D>50 años, isquemia fría >24 horas, corazón parado, altas dosis de inotrópicos o fracaso renal agudo.
2. Dependientes del R: nula compatibilidad HLA, PRA>20%, retrasplante, u origen africano. El grupo de TIM la recibió a dosis de 1,5 mg/kg/día i.v. el día 0 y los cuatro días siguientes post-trasplante. El grupo SIM recibió la dosis de 20 mg i.v. el día 0 y el día 4 post-trasplante. En todos los pacientes, la terapia inmunosupresora concomitante consistió en Esteroides, Ciclosporina A Neoral y Micofenolato Mofetil y se realizó profilaxis anti CMV, en base al status D/R.

Se presenta un análisis provisional de los datos de 212 pacientes con una media de seguimiento 9,6 meses (71% han completado los 12 meses de seguimiento). Entre los grupos no hubo diferencias significativas en las características del donante y receptor. En la tabla se resume la incidencia de rechazo agudo comprobado con biopsia, la de procesos infecciosos, e infección por CMV y la de acontecimientos adversos. La leucopenia (TIM 41%, SIM 4%, p<0,0001) y la trombocitopenia (TIM 42%, SIM 14%, p<0,0001) fueron más frecuentes en el grupo de TIM.

	TIMO (n=106)	SIM (n=106)	p
Rechazo agudo (con biopsia)	16 (15.9 %)	30 (28.3%)	0.03
Acontecimientos adversos	98 (92.4 %)	99 (94.3%)	NS
Infecciones	58 (54.7 %)	59 (56.2%)	NS
Infección CMV	7 (2.8 %)	19 (18.1%)	0.01

El objetivo compuesto rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte del paciente fue de 19 (17.9 %) en el grupo de TIM frente 35 (33.0 %) en el grupo SIM (p=0.016). Este análisis provisional de los datos demuestra que Timoglobulina(r), comparada con Simulect(r), como terapia de inducción en pacientes de riesgo inmunológico o de retraso en la función del injerto, reduce significativamente el

## Estudio Multicéntrico Europeo Tacrolimus vs Ciclosporina en trasplante renal. Resultado a 5 años

Morales Cerdán, J.M.; Andrés Belmonte, A.  
Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

El grupo europeo incluyó 448 pacientes que fueron randomizados para recibir 2:1, Tacrolimus (FK-506) o ciclosporina (CyA), asociado a esteroides y azatioprina. Objetivo principal del estudio: la incidencia de rechazo agudo (RA) que fue significativamente menor en los pacientes con FK-506 (24% vs 43%), siendo los datos de supervivencia similares. La duración del estudio fue 12 meses. Posteriormente los pacientes han sido seguidos anualmente.

**Resultados** Acinco años la supervivencia del paciente (probabilidad) y del injerto fue 83.2% y 70% en los pacientes con FK-506 vs 85% y 65% respectivamente en los tratados con CyA. La incidencia del RA tardío (más de un año) fue 3% vs 5.5% ( $p < 0.01$ ), y de rechazo crónico 5.9% vs 17.9% ( $p < 0.01$ ) en los pacientes con FK-506 y CyA respectivamente. La vida media proyectada fue mayor en el grupo FK-506: 15.8 vs 10.6 años. la incidencia de neoplasias fue similar, así como la PTLD (FK-506 1% vs CyA 0.7%). A los 5 años, 7% del grupo FK-506 recibían triple terapia, 57% doble y 19% monoterapia FK-506, mientras en CyA fueron 22%, 56% y 7% respectivamente. A los cinco 14.9% del grupo FK-506 y 9.3% de CyA fueron convertidos a un tratamiento alternativo. En los pacientes que recibían la misma inmunosupresión basal, las dosis y niveles de FK-506 a cinco años fueron  $0.065 \pm 0.03$  mg/kg/d y  $7.6 \pm 3.3$  ng/dl, siendo en CyA  $3.07 \pm 0.99$  mg/kg/dy 118.43 ng/dl. La media de creatinina sérica fue  $145 \pm 72$  vs  $158 \pm 73$  mol/l en el grupo FK-506 y CyA respectivamente.

**Conclusiones** Acinco años la supervivencia de injertos y pacientes así como la función renal fueron comparables en ambos grupos. sin embargo, la incidencia de rechazo agudo tardío y de rechazo crónico fueron más bajas en los pacientes con FK-506, siendo además la vida media estimada mejor que la de los pacientes con CyA.

## TACROLIMUS VERSUS CICLOSPORINA-MICROEMULSION EN TRASPLANTE RENAL: RESULTADOS DE DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO.

J.Pascual\*, D.del Castillo, M.Arias, J.M.Tabernero, M.Rivero, M.González Molina, F.Ortega, J.Ortuño por el Grupo Europeo de Tacrolimus vs Ciclosporina-microemulsión en Trasplante Renal.

\*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** Se presenta el seguimiento durante dos años de un ensayo multicéntrico comparativo entre tacrolimus y ciclosporina en microemulsión (CsA-me). Un total de 557 receptores se incluyeron en el estudio original de 6 meses de duración distribuidos a recibir tacrolimus ( $n=286$ ) o CsA-me ( $n=271$ ), junto a azatioprina y esteroides. Se observó una incidencia de rechazo agudo menor con tacrolimus (19.6% vs 37.3%,  $p < 0.001$ ).

**Resultados:** Se obtuvo seguimiento de dos años en 223 con tacrolimus y 208 con CsA-me. La supervivencia del enfermo fue similar (98% vs 97% respectivamente,  $p=NS$ ) y también la del injerto (91% vs 89%,  $p=NS$ ). Se diagnosticó rechazo agudo entre el 7º y el 24º mes en 4 enfermos con tacrolimus y 10 en CsA-me, y rechazo crónico en 2 y 4 respectivamente. En el grupo tacrolimus, el 93% de enfermos aún recibía tacrolimus; en el grupo CsA-me sólo el 73% la seguía recibiendo a los 2 años. El 1.8% de los de tacrolimus se convirtieron a CsA-me y el 19.7% de los de CsA-me se convirtieron a tacrolimus. Aún recibían esteroides a los 2 años el 80% de enfermos con tacrolimus y el 91% de enfermos con CsA-me; azatioprina el 29% y 37% y MMF el 4 y 13% respectivamente. La dosis de tacrolimus era de 0.086 mg/k/d y los niveles de 9.14 ng/ml; la dosis de CsA-me y nivel, 2.94 mg/k/d y 152 ng/ml respectivamente. Las dosis de prednisona eran de 4.87 vs 5.53 mg/día,  $p < 0.05$ . Requerían insulina el 8.1% y 7.2% de enfermos respectivamente, y medicación hipolipemiente el 11 y 25% ( $p < 0.01$ ). A pesar de ello, el colesterol sérico era menor con tacrolimus (5.2 vs 5.5 mmol/l,  $p < 0.05$ ). La creatinina sérica era inferior a los 2 años con tacrolimus (161  $\mu$ mol/l vs 135,  $p < 0.05$ )

**Conclusión:** La superioridad de tacrolimus frente a CsA-me en protección frente a rechazo agudo, se mantiene tras 2 años de seguimiento. Un elevado porcentaje de enfermos requirieron cambio de CsA-me a tacrolimus durante la evolución. Los enfermos en tacrolimus requerían menos dosis de esteroides y presentaban menor colesterol sérico y mejor función renal.

### Leishmaniasis in lung transplantation: first description

Morales, P. (1); Torres, J. (1); Solé, A. (1); Salavert, M. (2); Lacruz, J. (2)

(1) Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Unidad de Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain.

Leishmaniasis (Ls) has not been previously reported in patients undergoing lung transplantation (LTx). In our series of 220 LTx, two cases of Ls have been diagnosed.

**Case 1** A 48 year old woman, with double LTx living in a rural setting. She nearly always complained about gastrointestinal symptoms (GS). Recurrent cytomegalovirus (CMV) infections were treated with ganciclovir. At 20 months, persistent fever and worsening of GS, hepatosplenomegaly and pancytopenia were observed. Bone marrow puncture (BMP) showed intracellular and extracellular Ls. Impairment of liver and kidney function caused the death of the patient on day 8 of treatment with liposomal amphotericin B. Necropsy did not reveal pulmonary involvement.

**Case 2** A 25 year old man with double LTx living in an urban setting. Five months after Tx, *M. tuberculosis* was isolated. The patient also had CMV antigenemia. A BMP detected infection by parvovirus B19. One month later: High fever, pancytopenia, splenomegaly, positive CMV antigen testing in blood and BAL and a subscapular abscess by *M. tuberculosis*. The BMP revealed the presence of Ls. Treatment with liposomal amphotericin B was well tolerated, with subsequent negative BMP. Twelve months later, the patient remains asymptomatic. We consider appropriate to search for Ls in the evaluation screening of the patient candidate for a transplantation in our setting, based on the geographical characteristics. Mortality is high in spite of treatment, and early diagnosis is a prognostic factor for survival. Our two patients had a previous immediate history of infection by other opportunistic organisms (CMV, parvovirus and *M. tuberculosis*) that, together with the absence of previous known cases, explained the delay in diagnosis despite the presence of suggestive clinical signs and symptoms. Treatment with liposomal amphotericin B has been shown to be highly effective.

**In conclusion** 1. We consider advice on controlled exposure to and care of domestic animals to be essential in immunosuppressed patients. 2. Early detection is required in endemic areas.

### Trasplante pulmonar en la neumopatía intersticial del lactante

Moreno Galdó, A. (1); Maestre, J. (2); Marhuenda, C. (3); Balcells, J. (4); Cobos, N. (1); Soler, J. (2); Roman, A. (5); Montferrer, N. (6); Liñán, S. (1); Torrecilla, J.A. (2); Majó, J. (7); Gartner, S. (1)

(1) Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) Servicio de Cirugía Torácica (3) Cirugía Pediátrica. (4) Cuidados Intensivos Pediátricos. (5) Servicio de Neumología. (6) Anestesia. (7) Anatomía Patológica.

**Objetivo** Describir la experiencia con el trasplante pulmonar en lactantes afectados de neumopatía intersticial.

**Métodos** Se incluyeron tres lactantes en lista de espera: una niña de 8 meses de edad con déficit de proteína C del surfactante y requerimientos de oxígeno de 70-90% y dos niños de 2 y 9 meses de edad, afectados de neumonitis crónica de la infancia dependientes de ventilación mecánica.

**Resultados** Los pacientes fueron trasplantados a la edad de 5 meses (1) y 13 meses (2), tras un tiempo de estancia en lista de espera de 3 a 4 meses. Se realizó un trasplante bipulmonar secuencial bajo circulación extracorpórea. La inmunosupresión consistió en tacrolimus, prednisona, y azatioprina. Dos de los pacientes presentaron un episodio de rechazo agudo leve que cedió con tratamiento con corticoides. Uno de los pacientes precisó soporte con ventilación mecánica y CPAP durante 8 meses después del trasplante por broncomalacia y estenosis bronquial izquierda. La estenosis se resolvió mediante dilatación neumática y colocación de una prótesis endobronquial. Este mismo paciente presentó una estenosis de las suturas de arteria pulmonar resuelta mediante dilatación neumática. Los tres pacientes realizan actualmente una vida normal para su edad y se encuentran asintomáticos desde el punto de vista respiratorio tras un tiempo de seguimiento de 5 meses a 2 años.

**Conclusiones** La neumopatía intersticial del lactante es una enfermedad poco frecuente, pero con un mal pronóstico y escasa respuesta al tratamiento, representando el trasplante pulmonar una alternativa terapéutica viable.



## Aspergillus SPP infection in lung transplantation

Solé, A. (1); Morant, P. (2); Morales, P. (1); Torres, J. (1); Salavert, M. (3); Pemán, J. (4)

(1) Servicio de Neumología (2) Servicio de Rehabilitación Respiratoria (3) Unidad de Infecciosas (4) Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Aspergillus infection (AI) in patients undergoing lung transplantation (LTX) shows a variable incidence and mortality. Our objective is to analyze retrospectively (January 1991-October 2001) the frequency, presentation forms and mortality related to AI in our series, and to evaluate the association with acute and chronic rejection (R), steroid doses (SD), CMV infection and immunosuppressants (I).

**Initial i regime** Cyclosporine+azathioprine+prednisone. AI was detected in 64/200 patients (32%) and the time to the onset was  $15.5 \pm 14.38$  months. Three presentation forms were found:

1) Colonization 63/64 patients: A. fumigatus 59%; A. flavus 37%; A. niger 4%.

2) Airway disorders or tracheobronchitis in 6/64 patients (9.4%). 3) Invasive fungal infection in 10/64 patients (15.6%).

Bronchiolitis obliterans (BOS) was documented in 29/64 patients with different degrees of involvement (14 cases with grade 1, 9 with grade 2, and 6 with grade 3). In a Cox regression on the overall 200 cases, AI was not significant on global survival ( $p=0.634$ ), but was significant in the first 6 months after transplantation ( $p=0.002$  ANOVA). The diagnosis of AI preceded the diagnosis of rejection ( $1.8 \pm 4$  m) and the change in treatment to micofenolate ( $0.5 \pm 12$  m) and tacrolimus ( $1.3 \pm 9$  m). It was not associated with CMV infection or with SD. Both the degree of BOS, the decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and the date of diagnosis of the fungal infection are significant independent variables influencing patient survival (multiple  $r p=0.046$ ,  $p=0.011$ ;  $p=0.0001$ ). The overall mortality was 41% (26/64), in 9 cases by invasive AI.

**In conclusion** 1) Our incidence of AI is lower than reported in the literature, but with a similar mortality. 2) We found a decreased survival in patients in whom the presence of the fungus was detected during the first six months after TX. 3) AI preceded rejection and the switch in immunosuppressio. 4) The effect of AI on survival is independent from pulmonary function impairment.

## NIVELES DE CICLOSPORINA (C0 Y C2) EN TRASPLANTE PULMONAR DE ADULTO

S Bullich, V Monforte\*, A Roman\*, C Bravo\*, R Lopez, L Pou

Laboratorios Clínicos, Servicio de Neumología\*. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Objetivos:** Estudiar la relación entre las concentraciones de CsA pre dosis (C0) y 2h post dosis (C2) en pacientes con trasplante pulmonar. Evaluar la influencia del tiempo postrasplante y comparar la variabilidad intraindividual de ambas concentraciones.

**Material y métodos:** Se determinaron 66 pares de concentraciones C0 y C2 en 28 pacientes de edades comprendidas entre 22 y 63 años ( $48.5 \pm 9.8$ ). Las medianas (intervalo) del periodo postrasplante y de la dosis de CsA fueron 11 (1-96) meses y  $3.9$  ( $0.8-10.2$ ) mg/kg.día, respectivamente. Se calculó la variabilidad intraindividual (CV%) de C0 y C2, normalizadas por la dosis (D/C0 y D/C2), en 40 muestras correspondientes a 11 pacientes (media: 3.6 niveles C0 y C2 por paciente)

**Resultados:** Los valores de C0 y C2 ( $x \pm DE$ ) fueron  $220 \pm 85$  ng/mL y  $1029 \pm 431$  ng/mL, respectivamente. La correlación entre ambos niveles fue de  $r^2 = 0.427$ . La dosis de CsA se asoció significativamente con C0 ( $r=0.327$ ) y con C2 ( $r=0.560$ ). La evolución de C0, C2, D/C0 y D/C2, se expresan como mediana (IC 95%), en la tabla siguiente:

Meses post tx	C0*	D/C0**	C2*	D/C2**
	ng/mL	L/Kg.día	ng/mL	L/Kg.día
0- 3 (n=20)	240 (218-313)	19 (18-31)	1245 (1062-1428)	4.4 (3.9-5.9)
4-12 (n=14)	203 (187-287)	17 (15-22)	1219 (922-1577)	3.4 (2.7-4.8)
> 12 (n=32)	186 (165-204)	18 (16-24)	790 (714 - 880)	4.3 (3.7-4.8)

\*  $p \leq 0.001$ ; \*\*  $p$  : n.s.

Los CV de D/C0 ( $17.7 \pm 6.3$  %) fueron significativamente inferiores ( $p < 0.001$ ) a los de D/C2 ( $20.1 \pm 12.1$  %).

**Conclusiones** En trasplante pulmonar el nivel pre dosis de CsA es predictor debil de la concentración a las 2 h post dosis. A lo largo del periodo postrasplante no se observaron diferencias significativas de ambos niveles normalizados por dosis. Los valores C2 presentaron mayor variabilidad intraindividual que los C0.

## EXPERIENCIA PRELIMINAR CON EL USO DE LA RAPAMICINA EN TRASPLANTE PULMONAR.

P.Ussetti, R.Laporta, C.García-Gallo, M.C.Carreño, J.Jaurena, J.Segovia, L.A.Pulpón.  
Clínica Puerta de Hierro - Madrid

**Objetivo:** describir nuestra experiencia con la rapamicina en asociación con los inhibidores de la calcineuria y/o sustituyendo a los mismos en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

**Población y métodos:** pacientes en seguimiento por trasplante pulmonar (LTx) o cardiopulmonar (HLTx) en la Clínica Puerta de Hierro a los que se les administró rapamicina por: 1) Fracaso crónico del injerto, con descenso progresivo de las cifras de FEV1; o, 2) Fracaso renal evolutivo, con cifras de creatinina  $> 2$  sin respuesta a la supresión y/o ajuste de dosis de los fármacos nefrotóxicos.

**Resultados:** han recibido rapamicina 5 pacientes 2 HLTX y 3 LTx. Las indicaciones para su administración fueron fracaso renal en 2 pacientes y rechazo crónico evolutivo en 3. La rapamicina fue bien tolerada, pero dos pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas tras su administración (neumonía por pseudomonas y probable aspergilosis pulmonar) que se resolvieron con tratamiento. Los dos pacientes en los que se administró la rapamicina por insuficiencia renal, presentaron una mejoría de la función renal. En los 3 pacientes en los que se administró la rapamicina en combinación con los inhibidores de la calcineurina por rechazo crónico la función pulmonar mejoró y/o se estabilizó inicialmente, aunque uno de los tres pacientes falleció a los 9 meses por deterioro progresivo de su función pulmonar.

**Conclusiones:** en pacientes con trasplante pulmonar, la rapamicina puede ser una alternativa a los inhibidores de la calcineurina en presencia de insuficiencia renal, y/o rechazo crónico.

## Influencia de la solución de preservación en la función temprana del injerto pulmonar (Eurocollins vs Perfadex)

Rabanal Llevot, J.M. (1); Ibañez Rodríguez, A.M. (1); Mons Lera, R. (2); Gonzalez, A. (1); Carbajo, M. (2); Ortega Morales, J. (2); Zurbano Goñi, F (3)

(1) Anestesiología-Reanimación, (2) Cirugía Torácica, (3) Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

**Objetivos** Evaluar la influencia de la solución de preservación sobre la función temprana del injerto pulmonar (Eurocollins vs Perfadex).

**Métodos** Estudio retrospectivo y prospectivo sobre 40 Tx pulmonares, 25 preservados con Eurocollins (GE) y 15 con Perfadex (GP). Se registró el cociente de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y de la PAPM a la llegada a UCI, y a las 12 y 24 horas. Tiempo de extubación (horas), días de estancia en UCI, salida de edema por tubo traqueal, y mortalidad a los 7 días postrasplante. Análisis estadístico t Student y test de Fisher, valor significativo si  $p < 0.005$ .

**Resultados** No diferencias significativas entre ambos grupos con edad, sexo, etiología, tipo de Tx. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue significativamente menor a la llegada a UCI y a las 12 horas postx en GE con respecto a GP (170±91 vs 303±138,  $p < 0.001$ ) (230±100 vs 334 ± 138,  $p < 0.05$ ). El tiempo de extubación y la estancia en UCI fue mayor en GE con respecto a GP (121 ± 138 vs 95 ± 99, NS) (195 ± 151 vs 276 ± 286, NS). La mortalidad a la semana fue 0 casos en GP y 3 en GE ( $p = NS$ ).

**Conclusiones** Perfadex consigue una mejor función temprana del injerto pulmonar que Eurocollins.

## PREVENCIÓN DEL RECHAZO HIPERAGUDO EN UN MODELO DE XENOTRASPLANTE ORTOTÓPICO DE HIGADO DE CERDO TRANSGÉNICO A BABUINO. EXPERIENCIA DE UNA SERIE DE 12 CASOS.

P.Ramírez , R.Chavez , M. Majado, A. Ríos, V. Munitiz, M. Montoya, F. Gonzalez, A. Muñoz , C. G-Palenciano , G. Pino-Chavez , M.Loba , J. Yelamos, A. S. Vizcaino, B. Segura , M. Gago, R. Robles, F. S.Bueno, F. Acosta, JI. R.Barbosa, JA Pons, Ruiz de Angulo D, J. Cabezuelo, P. Parrilla. Hospital Universitario Virgen Arrixaca, Murcia, Spain. University Hospital of Wales. Cardiff. U.K.

**Objetivo:** Analizar si el hígado de cerdo transgénico para h-DAF previene el rechazo hiperagudo en el xenotrasplante ortotópico de hígado de cerdo a babuino y permite estudiar la función hepática

**Animales y Métodos:** Se han realizado doce xenotrasplantes hepáticos de cerdo a babuino divididos en tres grupos: control (n=4), con cerdos transgénicos h-DAF (n=5) y con cerdos transgénicos h-DAF y CD55-CD59 (n=3). En el grupo control, los lechones donantes se obtuvieron por histerectomía y se mantuvieron en instalaciones SPF con nutrición artificial hasta el trasplante. La elección del donante transgénico se realizaba entre 4 posibles donantes, mediante biopsias de oreja, eligiendo el que mayor grado de expresión tenía. La sangre transfundida era perfundida previamente por otro hígado porcino para eliminar los xenoanticuerpos naturales.

**Resultados:** Todos los del grupo control se desarrolló un rechazo hiperagudo, con sobrevividas inferiores a 12 horas. En los grupos transgénicos no se desarrolló rechazo hiperagudo, excepto en un caso de CD55-CD59 que presentó un rechazo hiperagudo tardío demostrándose baja expresión de los transgenes en el hígado.

En los dos experimentos exitosos con hígados transgénicos, sin fallos técnicos, los monos trasplantados fueron extubados a las 12 horas, y las pruebas de coagulación se normalizaron en ambos casos. Los dos problemas clínicos más relevantes fueron hipoalbuminemia y anemia multifactorial. Un animal sobrevivió ocho días, falleciendo de una sepsis con un foco neumónico. Un segundo animal sobrevivió 4 días, falleciendo de una broncoaspiración.

En las muestras de los distintos órganos de los monos fallecidos no se detectó por PCR la presencia de retrovirus porcinos.

**Conclusiones:** El hígado de cerdo transgénico para proteínas reguladoras del complemento previene el rechazo hiperagudo en el xenotrasplante ortotópico de hígado. En los dos experimentos sin fallos técnicos se demuestra que puede mantener la coagulación y la hemostasia de un primate al menos ocho días.

## INMUNOPATOLOGÍA DEL XENOTRASPLANTE HEPÁTICO EN UN MODELO DE CERDO TRANSGÉNICO PARA hDAF A PRIMATE

A.Sánchez, P.Ramírez, G.Pino, R.Chavez, M.Majado, Ríos A. Montoya M, V.Munitiz, A.Muñoz, C.G-Palenciano, J.Yelamos, M.Rodríguez- Gago, J.A.Pons, Ruiz de Angulo D, González F, P.Parrilla.Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.Murcia.

La utilización de cerdos transgénicos para hDAF ha permitido eliminar el rechazo hiperagudo (HAR) inherente a los modelos de xenotrasplante de cerdo a primate. En este sentido, nuestro grupo ha conseguido supervivencias de hasta ocho días en xenoinjertos hepáticos, lo que nos está permitiendo estudiar los mecanismos inmunológicos de respuesta innata y adquirida frente a los mismos.

**Objetivos.** Realizar un estudio inmunopatológico de los fenómenos que acontecen en el xenoinjerto hepático ortotópico de cerdo transgénico para hDAF a mono babuino.

### Material y Métodos.

**Animales donantes:** Cerdos no modificados (n=4) y Cerdos transgénicos para hDAF (n=2). Animal receptor: Papio anubis.

Se tomaron biopsias hepáticas del injerto para su observación microscópica con H&E y posterior análisis inmunopatológico frente a C3, C4, C5b9, hDAF, IgG, IgM, fibrina, factor de Von Willebrand, CD31, CD2, CD4, CD8, CD20, CD68.

### Resultados.

En el injerto control encontramos hemorragia masiva, trombosis, edema y vacuolización de los hepatocitos. Existe un depósito de C3, C4, C5b9, IgG, IgM, y fibrina. Encontramos expresión de CD31 en los vasos del espacio porta y a nivel perilobulillar, pero no en los sinusoides hepáticos. La infiltración celular está fundamentalmente compuesta por neutrófilos y macrófagos.

En el injerto h-DAF encontramos depósito de IgG, IgM y C4, sin embargo no aparecen depósitos de C5b9 y fibrina demostrando la protección del h-DAF frente al HAR. En ambos casos se produce una up-regulación de CD31 a nivel de los sinusoides hepáticos. En el babuino que vivió 4 días se observa un infiltrado portal de tipo mononuclear representado fundamentalmente por linfocitos T, tanto CD4 como CD8, y en menor medida macrófagos, y alguna célula B. El babuino que sobrevivió 8 días no presentó ningún tipo de infiltrado celular en la biopsia postmortem pero hay que destacar que este animal desarrolló un cuadro clínico de rechazo a las 36 horas post-trasplante que fue superado mediante la administración de inmunosupresión.

### Conclusión.

Los datos inmunopatológicos de nuestro estudio, muestran de una manera clara el bloqueo de la cascada de activación del Complemento mediante la expresión en el injerto de CD55 humano, evitando el depósito de los componentes terminales de dicha cascada (C5b9) y de esta forma el rechazo hiperagudo. En los dos casos de órganos transgénicos observamos una expresión de CD31 en los sinusoides hepáticos. Asimismo, observamos un infiltrado de linfocitos T CD4 y CD8. Esta por determinar si estas poblaciones infiltrantes representan células efectoras y el papel que puedan jugar en el xenorechazo.

### Status hemostático en xenoinjertos hepáticos de larga supervivencia

Molleví, D.G. (1); Ginestà, M.M. (1); Domenech Santasusana, P. (2); Figueras Felip, J. (1); Jaurrieta Mas, E. (1)  
(1) Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. (2) Servei d'Hematologia i Hemoteràpia, Unitat d'Hemostàsia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge

**Objetivo** Valoración del efecto del xenotrasplante hepático de larga supervivencia en el equilibrio hemostático.

**Métodos** Grupos de estudio: G1: ratas Lewis control; G2: ratas Lewis control con inmunosupresión; G3: Golden-Syrian Hámster control; G4: alotrasplante hepático ortotópico (ATHO), sacrificio día+7; G5: ATHO, sacrificio día+30; G6: xenotrasplante hepático ortotópico (XTHO), sacrificio día+7; G7: XTHO, sacrificio día+30; G8: XTHO, sacrificio día+100; G9: XTHO sin inmunosupresión, sacrificio día+7. Todos los grupos de trasplante recibieron tratamiento inmunosupresor: MMF (50 mg/kg 8 días) y Tacrolimus (0.5 mg/kg 30 días y 0.2mg/kg/del día+31 al +100). Determinaciones de proteína S libre en plasma, antitrombina-III, tiempo de protrombina, fibrinógeno y factor V.

**Resultados** La administración de inmunosupresión a ratas control produce un cambio significativo estadísticamente de los valores plasmáticos: alargamiento del tiempo de protrombina, disminución de factor V y aumento de fibrinógeno, sin modificar otros parámetros de síntesis hepática.

La comparación entre ratas y hámsters control nos muestra diferencias significativas entre algunos parámetros hemostáticos (proteína S libre, Antitrombina-III y tiempo de Protrombina). El grupo de alotrasplante sacrificado a los 30 días, aunque presenta valores menores de Proteína S libre a los de rata control con inmunosupresión (mediana: 0.24vs 0.38UI/ml) mantiene un perfil parecido al de rata (antitrombina-III: 1.04 vs 1.23UI/l, tiempo protrombina: 24.05 vs 24.30segundos, fibrinógeno: 2.28 vs 2.87g/l, factor V 3.04 vs 3.40UI/l). Los resultados más interesantes se aprecian en el grupo de xenotrasplante a los 100 días de la intervención, mostrando un perfil similar al del hámster y diferencias significativas respecto a los parámetros de la rata control:

**Conclusiones** El xenotrasplante hepático conlleva a que el animal receptor adopte un perfil de parámetros hemostáticos de la especie donante. La ausencia de síntomas tromboticos o hemorrágicos nos hace suponer que el cambio del status hemostático se realiza en condiciones de equilibrio.

Grupo	Proteína S libre (UI/l)	Antitrombina-III (UI/l)	T protrombina (segundos)	Fibrinógeno (g/l)	Factor V (g/l)
Rata control	0.28	1.20	18.60	2.13	4.44
Hámster control	0.18*	0.78*	9.15*	1.84***	3.90
XTHO 100 días	0.24	0.79**	9.60**	2.96**	3.66**

Resultados expresados en mediana. \*p<0.05 rata vs hámster, \*\* p<0.05 rata vs XTHO 100días, \*\*\* p<0.05 hámster vs XTHO

### Modulación del rechazo tardío del xenoinjerto hepático hámster-rata por el antagonista del PAF UR-12670

Ginestà, M.M. (1); Molleví, D.G. (1); Serrano, T. (2); Bas, J. (3); Mestre, M. (3); Figueras, J. (1); Jaurrieta, E. (1)  
(1) Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. (2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Prínceps d'Espanya, L'Hospitalet de Llobregat, Spain (3) Servicio de Inmunología, Hospital Prínceps d'Espanya, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

**Objetivo** Evaluar la capacidad del antagonista del factor de activación plaquetar (PAF) UR-12670 de modular el rechazo retardado (Late Xenograft Rejection, LXR) y mejorar la función del xenoinjerto hepático.

**Metodología** A todos los grupos se les realizó un xenotrasplante ortotópico de hígado utilizando como donantes Golden-Syrian hámsters y como receptores ratas Lewis. El tratamiento inmunosupresor administrado a los receptores fue: MMF 25 mg/kg/8 días y Tacrolimus 0.2 mg/kg/30 días. El estudio consta de tres grupos experimentales, A: sin UR-12670; B: UR-12670 (20 mg/Kg/8 días) y C: administración continuada de UR-12670 (20 mg/Kg/día). Los niveles séricos de xenoanticuerpos fueron valorados por citometría de flujo y los depósitos en tejido mediante inmunofluorescencia. El inmunoblot y la inmunofluorescencia indirecta evaluaron la especificidad de los xenoanticuerpos. La albúmina y los niveles séricos de transaminasas fueron cuantificados por métodos estándar. Para la valoración histológica se realizaron las tinciones de hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson.

**Resultados** La administración continuada de UR-12670 mejoró el patrón histológico, mostrando una disminución de la necrosis, de la pérdida de hepatocitos, de la hemorragia, de la congestión sinusoidal y de la infiltración linfocitaria, pero no incrementó la supervivencia de los receptores. Las técnicas de inmunoblot y inmunofluorescencia indirecta mostraron que no se da un cambio de la especificidad de los xenoanticuerpos producidos a diferentes tiempos postrasplante.

**Conclusiones** El tratamiento continuo con el antagonista del PAF UR-12670, a una dosis de 20 mg/kg/día, mejora la función del xenoinjerto hepático, observándose un patrón histológico más conservado pero sin llegar a inducir tolerancia después de suspender el tratamiento inmunosupresor. El UR-12670 tiene un efecto inmunomodulador sobre la respuesta celular pero no sobre la producción de anticuerpos. En el modelo de trasplante hepático hámster-rata, no observamos un cambio en la especificidad de los xenoanticuerpos producidos durante el LXR a diferencia de lo que se ha descrito en xenotrasplante cardíaco.

## Celulas mesenquimales de cerdo inducen a linfocitos T humanos a producir citocinas (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10) pero inhiben su capacidad proliferativa

Millán, O. (1); Rojo, I. (1); Solanes, N. (2); Rigol, M. (2); Vives, J. (1); Martorell, J. (1)

(1) Institut Clinic d'Infeccions i Immunologia (ICII), (2) Institut Clinic de Malalties Cardiovasculars, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

**Antecedentes** La inducción de tolerancia a aloantígenos puede alcanzarse en ratones mediante la transfusión de células procedentes de médula ósea del donante con el fin de conseguir un quimerismo donante-receptor. Existen diversas teorías sobre los subtipos celulares responsables y los mecanismos utilizados. Hallazgos recientes sugieren que las células mesenquimales (MSC) del estroma de la médula ósea, podrían participar en esta inducción de tolerancia en transplantes alogénicos de piel.

**Objetivo** Definir si las células MSC porcinas modifican la respuesta aloreactiva o xenoreactiva de linfocitos humanos.

**Resultados** Hemos obtenido, purificado y caracterizado una subpoblación de células MSC de cerdo (CD18+; CD44+; MHC-II+, CD56-; CD62-) que se expanden 'in vitro' de forma espontánea. En cultivo mixto estas células inducen menos proliferación de linfocitos T humanos que las células de ganglio linfático del mismo cerdo a pesar de que inducen una mayor producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ . Las células MSC son también capaces de inducir TNF- $\alpha$  e IL-10 pero no IL-4 o IL-5. La producción de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  se inhiben por la presencia de inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina A, Tacrolimus) mientras que la producción de IL-10 no es sensible a dichos fármacos.

Las células MSC o sus sobrenadantes tienen un efecto inhibitorio en la expansión clonal 'in vitro' inducida por cultivo mixto tanto en la alorespuesta (modelo humano-humano) como en la xenorepuesta (modelo humano-cerdo).

**Conclusión** Las células MSC de cerdo, a pesar de su escasa capacidad de inducir proliferación, inducen una alta producción de IL-2. Esta discrepancia, posiblemente se deba a factores inhibitorios, probablemente solubles, tanto de la alorespuesta como de la xenorepuesta. Estos resultados apoyan el potencial papel inmunomodulador de las células MSC de cerdo sobre los linfocitos humanos.

## Activación del endotelio en el xenotrasplante de cerdos transgénicos para hDAF en babuinos en ausencia de anticuerpos y complemento en el xenoinjerto

Domenech, N; Diaz, T; Filgueira, P; Centeno, E; Sanchez, Mj; Mañez, R

Unidad De Investigación, Chu Juan Canalejo, La Coruña, .

**Introducción** La supresión de los xenoanticuerpos que reconocen mayoritariamente el antígeno Gal1-3Gal (Gal) y un protocolo

de inmunosupresión que incluye ciclofosfamida como inducción, permite prolongar significativamente la supervivencia de los xenoinjertos porcinos transplantados en babuino y prevenir el rechazo vascular agudo. La situación del endotelio del xenoinjerto en estas circunstancias se desconoce.

**Métodos** Seis babuinos recibieron un xenotrasplante de corazón heterotópico de cerdo transgénico hDAF y fueron tratados con una polilisina que lleva unido  $\alpha$ Gal (GAS 914) e inmunosupresión. En muestras del xenoinjerto obtenidas antes de la reperusión y en el momento del fracaso del injerto o muerte del animal, se analizó mediante inmunohistoquímica la expresión de marcadores de células endoteliales activadas momento de la muerte del animal.

**Resultados** Apesar de la ausencia de anticuerpos citotóxicos y anticuerpos anti- $\alpha$ Gal en el suero de los animales trasplantados, así como de la falta de depósitos de IgG, IgM y complemento en el xenoinjerto, en el momento del fracaso del injerto o muerte del animal, en ningún caso causado por rechazo, se detectó la expresión de antígenos asociados con una activación del endotelio como CD62 y CD106, y especialmente el 5A6/8.

**Conclusión** El endotelio de xenoinjertos porcinos hDAF puede estar activado incluso en ausencia de depósitos de anticuerpos y complemento. Las causas de esta activación son desconocidas, aunque uno de los mediadores podrían ser anticuerpos no citotóxicos que se fijan transitoriamente al endotelio.

## Anticuerpos inducidos no anti- $\alpha$ Gal pueden causar el rechazo vascular agudo de $\alpha$ Gal de $\alpha$ Gal de cerdo transgénico hDAF trasplantados en babuinos

Domenech, N; Diaz, T; Moscoso, I; Lopez, E; Ortega, D; Mañez, R.  
Unidad de Investigación, Chu Juan Canalejo, La Coruña, España.

**Introducción** La combinación de inmunosupresión y GAS 914, una polilisina que contienen residuos de  $\alpha$ Gal trisacárido de tipo 2 (TRI 2), se ha asociado con la prevención del rechazo vascular agudo en el xenotrasplante de cerdo transgénico hDAF en babuinos (RVA). El objetivo de este estudio fue investigar el papel de la inmunosupresión y GAS 914 en la neutralización de xenoanticuerpos antes y después del trasplante.

**Materiales y métodos** Ocho babuinos fueron sometidos a un trasplante heterotópico de corazón en el abdomen con órganos de cerdos transgénicos hDAF. Todos los receptores recibieron GAS 914. Seis babuinos (Grupo A) fueron tratados también con un protocolo de inmunosupresión que incluye un ciclo de cuatro dosis de ciclofosfamida (CyP), Neoral, ERL (micofenolato sódico), y esteroides. Los otros dos babuinos (Grupo B) fueron tratados con la misma inmunosupresión pero con un 50 % de reducción en la dosis de CyP. Los niveles en suero de anticuerpos IgM o IgG frente al residuo  $\alpha$ Gal de tipo disacárido (DI), TRI2 y trisacárido de tipo 6 (TRI6) se analizaron por ELISA. Los niveles de anticuerpos hemolíticos anti-cerdo (AHA) se detectaron por citotoxicidad frente a hematíes de cerdo.

**Resultados** El tratamiento con GAS 914 antes del trasplante redujo el nivel de anticuerpos anti- $\alpha$ Gal DI, TRI2 y TRI6 IgM e IgG, así como los AHA en el momento del trasplante. En el grupo A (supervivencia media 19 días, rango 6-45) ningún xenoinjerto sufrió RVA, y no se observó el incremento de ninguno de los anticuerpos en el momento de la muerte del animal o del fracaso del xenoinjerto. En el grupo B ambos xenoinjertos fallaron por RVA a los 5 y 7 días del trasplante. En el momento del rechazo el nivel de anticuerpos anti- $\alpha$ Gal DI, TRI2, y TRI6 IgM e IgG fue similar a los que había antes del trasplante. Sin embargo, se observó un incremento considerable de los anticuerpos AHA, de  $48 \pm 19$  en el momento del trasplante a  $996 \pm 579$  en el momento del RVA.

**Conclusión** GAS 914 elimina tanto los xenoanticuerpos anti- $\alpha$ Gal DI, TRI2 y TRI6, tanto de tipo IgM y IgG antes y después del trasplante. Sin embargo, anticuerpos citotóxicos con otras especificidades pueden ser inducidos por el

## Experiencia con 321 anastomosis biliares sin drenaje de Kehr en el trasplante hepático (TH)

Hidalgo Llompart, E.; Bilbao, I; Lázaro, JI; Murio, E.; Margarit, C.  
Unidad HBP Y Trasplante Hepático, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain.

La anastomosis biliar de elección en nuestro programa es la Coledococoledocostomía TT (CC-TT) sin drenaje de Kehr. Esta técnica se introdujo en el 1991, considerándose sistemática y estandarizada a partir de 1993.

**Objetivo** Analizar la incidencia de Complicaciones Biliares (CB), entre el primer periodo histórico (1988-92) y a partir de 1993.

**Material** 460 trasplantes (1988-2001) en 418 adultos. Se excluyen los trasplantes tipo Split (5) y los que presentaron complicaciones por trombosis arterial (9). En el primer período (1988-92) se realizaron 92 trasplantes, en un 47,8% (44) se utilizó tubo de Kehr (CC-K), en un 12% Y de Roux (37) y en el 40% CC-TT (37). En el segundo período se realizaron 368 TH con un 77% de trasplantes con CC-TT (284), 16% (61) Y Roux y 6% (23) CC-K.

**Resultados** La incidencia de CB en el primer periodo fue del 23,6% (21/89) y en el segundo de 8,7% (31/356) con  $p=0,0001$ . El porcentaje total de reintervenciones por CB fue 13,5% (12/89) y 4,8% (17/356) en ambos periodos ( $p=0,003$ ). El número global de reintervenciones en cada serie fue del 57% y del 54% (17/31) respectivamente (NS). Cuando analizamos la incidencia de CB en cada serie según el tipo de anastomosis biliar, destaca una incidencia de complicaciones del 27,8% en el grupo de CC-TT del primer período vs un 6,5% en el grupo de CC-TT del segundo intervalo ( $p=0,000$ ); De igual forma, el índice de CB en el primer grupo con CC-K fue del 20% y en el segundo pasó al 4,8% ( $p=0,001$ ). No aparecieron diferencias en el uso anastomosis biliodigestiva entre ambos periodos. La supervivencia actuarial-paciente al primer año fue del 67% vs 76% en el primer y segundo periodo respectivamente, siendo a los 5 años del 50 vs 59% ( $p=0,06$ )

**Conclusiones** Con la introducción sistemática de la anastomosis CC-TT sin drenaje la incidencia de CB ha disminuido significativamente, siendo en la actualidad del 8,7%. La anastomosis CC-TT tiene igual incidencia de complicaciones que la anastomosis con Kehr en nuestro programa. Creemos que la anastomosis de primera elección debe ser la CC sin drenaje de Kher.

## Comportamiento hemodinámico y oxigenación tisular en el trasplante ortotópico de hígado: influencia de la reperfusion inicial a través de la arteria hepática o la vena porta

Moreno Martín, C. (1); Sabaté, A. (1); Camprubí, I. (1); Dalmau, A. (1); Koo, M. (1); Bartolomé, C. (1); Figueras, J. (2); Rafecas, A. (2); Jaurrieta, E. (2)

(1) Anestesiología y Reanimación, Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. (2) Cirugía General y Digestiva, Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Spain

**Objetivo:** Demostrar un mejor comportamiento hemodinámico en el despinzamiento inicial de la arteria Hepática (a.Hep.) en relación al despinzamiento inicial de la vena Porta (v.Porta).

**Método:** Hemos estudiado prospectivamente 50 pacientes sometidos a trasplante hepático. A todos ellos se les preservó la v. Cava inferior y se realizó comunicación porto-cava. Las anastomosis arterial y portal se efectuaron simultáneamente. Aleatoriamente se despinzó en primer lugar la a. Hep. y a los 10 min. la v. Porta en el grupo 1; en el Grupo 2 se reperfundió en primer lugar la v. Porta y a los 10 min. la a. Hep. Se consideraron variables principales el gasto cardíaco y la pCO<sub>2</sub> gástrica medida por tonometría. Otras variables recogidas fueron: cálculos hemodinámicos, determinaciones de ac. Láctico, etCO<sub>2</sub> y temperatura.

Se tomó un error alfa <0.05 y se utilizó la t de Student en la comparación de resultados.

**Resultados:** No hubo variaciones demográficas entre los grupos. La duración de la intervención y requerimientos transfusionales fueron similares, así como el comportamiento hemodinámico durante las fases de disección y anhepática. Los grupos presentaron un comportamiento distinto durante la reperfusion del injerto.

**Conclusiones:** El despinzamiento inicial de la v. Porta produce un mayor gasto cardíaco, pero presenta una sobrecarga de volumen en el territorio pulmonar. El despinzamiento inicial de la a. Hepática sería mejor tolerado en el territorio pulmonar pero con tendencia a una oxigenación tisular menos eficaz

## Resultados del trasplante hepático en pacientes con trombosis portal

Gimeno Calvo, A.; Loinaz Seguro, C.; Meneu Díaz, J.C.; Herrero Bogajo, M.L.; Calvo Pulido, J.; Moreno González, E. Cirugía General Y Del Aparato Digestivo, Hospital Doce De Octubre, Madrid, Spain.

**Introducción** La trombosis portal (TP) ha sido considerada una contraindicación para el trasplante hepático ortotópico (THO) La frecuencia en nuestro medio de TP en los pacientes candidatos al THO, oscila entre el 10-20%.

**Objetivos** Revisar los resultados obtenidos en los pacientes con THO y TP previa, analizando las complicaciones, opciones quirúrgicas y la supervivencia tanto del paciente como del injerto.

**Material y métodos** Estudio descriptivo, retrospectivo, de 83 pacientes con TP sometidos a THO, entre abril de 1986 y julio de 2002.

**Resultados** De 864 THO por distintas etiologías, 83 pacientes presentaban TP parcial o completa (9,6%) El diagnóstico preoperatorio se realizó en el 24% de los casos, siendo un hallazgo intraoperatorio en el 76% restante. La extensión de la trombosis era menor al 75% en el 53% de los pacientes. El tiempo medio de isquemia caliente fue de  $63,3 \pm 12,3$  minutos. La técnica quirúrgica empleada fue la endotrombectomía venosa con anastomosis T-T en la práctica totalidad de los casos (sólo se realizó un injerto autólogo con la vena yugular) La estancia media hospitalaria fue de 26,2 días. Se produjeron 6 fallos primarios del injerto (3,75%) Cuatro retrombosis portales (4,8%) y cinco pacientes (6%) fueron retrasplantados. La supervivencia del paciente al año, tres y cinco años fue del 89,77%; 78% y 63,2% respectivamente. La supervivencia del injerto al año, tres y cinco años fue del 89,5%; 77,4% y 62,4% respectivamente.

**Conclusiones** La TP no es una contraindicación en la actualidad para el THO, obteniéndose unas cifras de supervivencia tanto del paciente como del injerto, similares a las publicadas en los pacientes sin TP en la literatura.

La TP es muchas veces un hallazgo intraoperatorio.

La técnica de elección en estos pacientes es la endotrombectomía venosa con anastomosis T-T.

## RECIRCULACION NORMOTERMICA PARA LA OBTENCION DE HIGADOS DE DONANTE A CORAZON PARADO: ES UNA FORMA DE PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO?

M. Net, R. Valero, R. Almenara, P. Santos, A. Ruiz, M.A. Lopez-Boado, A. Vilarrodona, R. Deulofeu, C. Cabrer, M. Manyalich and J.C. García-Valdecasas. Hospital Clinic Barcelona.

**Objetivo y métodos:** Aunque la recirculación normotérmica ha demostrado su eficacia en la obtención de hígados de DCP, sus mecanismos de acción son desconocidos. El objetivo es el de estudiar el papel de la adenosina, y sus receptores A1 y A2 durante la RN. Se realizaron 40 trasplantes de hígado de DCP en cerdos. Grupo control: 20' de isquemia caliente y trasplante después de 6h de preservación a 4°C en UW. Grupo adenosina: como el grupo control pero con administración de adenosina 15' antes de parada cardíaca. Grupo RN: como GC pero la RN (Bypass cardiopulmonar) se realizó durante 30' después de la parada cardíaca. Grupo A1: Un bloqueante específico de los receptores A1 (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina, DPCPX) fue administrado durante la RN. Grupo A2: Un bloqueante específico de los receptores A2 (8-(3-clorostiril) cafeína, CSC) fue administrado durante la RN. **Resultados:** Solo 1 animal en el GC sobrevivió hasta los 5 días. La elevada supervivencia en el grupo RN se redujo después de bloquear los receptores A2, y la administración de adenosina tuvo un efecto similar a la RN. Después de la obtención del hígado mediante RN los niveles de adenosina aumentaron significativamente, y los niveles de xantina disminuyeron. Los niveles de ASAT y  $\alpha$ -GST y AH demostraron una lesión hepatocelular y endotelial respectivamente mayor en los grupos GC y A2 que en los demás grupos. El grupo A1 demostró un cierto efecto protector.

**Conclusión:** La RN puede actuar mediante un mecanismo de preconditionamiento isquémico manteniendo unos niveles adecuados de adenosina/xantina durante la obtención del hígado de DCP.

## Influencia de la lesión de preservación en el trasplante hepático (TH) sobre la hemodinámica (HMDC) regional postreperfusión

Hidalgo Llompart, E.; Bilbao, I.; Lázaro, J.I.; Murio, E.; Margarit, C.  
Unidad HBP Y Trasplante Hepático, Hospital Vall Hebron, Barcelona, Spain.

La lesión de preservación tiene su mayor expresión en las células del sinusoides hepático, de manera que su desestructuración puede traducirse a nivel de la HMDC regional hepática.

**Objetivo** Comparar los registros hemodinámicos obtenidos después de la reperfusión del injerto en función del grado de lesión de preservación. Para ello se definieron 2 grupos, los que presentaron una LP Leve-Moderada (Transaminasas < 1500 UI) con 79 pacientes y aquellos con una LP-Severa (>1500 UI) con 24 pacientes.

**Material** 103 TH (Enero 1998 y Junio 2002). En cuanto a los parámetros, se determinó Presión Portal, Flujo Portal (FP, mL/min); Flujo Arterial (FA, mL/min); Flujo Hepático Total (FHT, mL/min); Resistencia Portal (Presión Portal/Flujo portal) y Gasto Hepático o GH (FHT/Índice cardíaco x 100). Se monitorizaron mediante el método del tiempo de tránsito (Medistim(r)) a los 90 minutos post reperfusión.

**Resultados** No hallamos diferencias significativas en cuanto al Tiempo de Preservación, Sodio en el donante, Edad del Receptor, ni en las indicaciones al trasplante.

El FP fue  $1746 \pm 737$  vs  $172 \pm 131$  ( $p=0,017$ ) mientras que el GH de  $40,1 \pm 2,5$  vs  $33 \pm 1,4$  ( $p=0,047$ ) en los pacientes con LP leve-moderada y LP severa respectivamente. El FHT fue también superior de forma significativa ( $1929 \pm 802$ ) en los pacientes con LP leve-moderada. No se hallaron diferencias significativas con respecto al FA ni la Resistencia.

**Conclusiones** La determinación del FHT, el GH y especialmente el Flujo Portal a los 90 minutos de la reperfusión fue significativamente menor en el grupo de pacientes con una LP considerada severa. Del análisis univariado se desprende que la determinación de la HMDC hepática regional puede reflejar el grado de LP existente e incluso podría utilizarse con carácter pronóstico.



## Biliverdin protects rat livers from ischemia/reperfusion injury

Fondevila, C (1); Katori, M (1); Lassman, C (2); Carmody, I (1); Busuttil, RW (1); Kupiec-Weglinski, JW (1)  
(1) The Dumont-UCLA Transplant Center, UCLA School of Medicine, LOS ANGELES, CA, USA. (2) Department of Pathology, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, USA.

**Background** The microsomal enzyme Heme Oxygenase provides a cellular defense mechanism during oxidative stress and catalyzes the rate limiting step in heme metabolism that produces biliverdin (BV). By acting as antioxidant, BV can modulate leukocyte infiltration and inhibit human complement in vitro. This study focuses on cytoprotective role of BV in hepatic ischemia/reperfusion injury (IRI).

**Material and methods** Male Sprague Dawley (SD) rat livers were harvested and stored for 24 h at 4°C in University of Wisconsin (UW) solution (n=18), and then perfused by blood for 2 hr on an isolated perfusion rat liver apparatus with stable temperature (37°C), pressure (13 cm H<sub>2</sub>O) and pH (7.3). BV was added to the blood at concentrations of 10 and 50 micro-M in two groups of six animals. Portal vein blood flow, bile production and GOT/GPT levels were assessed serially. At the conclusion of the experiment, liver samples were collected for histological evaluation following the Suzuki's criteria (scoring system for congestion, central ballooning and necrosis).

**Results** BV exerted protective effects against liver IRI. Adjunctive BV improved portal venous blood flow (ml/min/g) from the beginning of reperfusion ( $1.33 \pm 0.17$  vs  $0.98 \pm 0.15$ ;  $p < 0.001$ ) and increased bile production (ml/g) as compared with control group ( $3.40$  vs  $1.88$ ;  $p < 0.003$ ). I/R-induced hepatocellular damage as measured by GOT/GPT release (IU/L) was diminished in BV group ( $91$  vs  $171$  /  $46$  vs  $144$ ;  $p < 0.0001$ ). Improved function of livers treated with BV was accompanied by preservation of their histological structure as assessed by Suzuki's criteria ( $4.6 \pm 1.4$  vs  $6.8 \pm 0.8$  in untreated controls;  $p < 0.005$ ).

**Conclusions** BV attenuates ischemia and early reperfusion injury of rat liver grafts as assessed by hemodynamics, function, enzyme analysis and histology. This study provides the rationale for novel therapeutic approaches utilizing BV to maximize organ donor pool through the safer use of liver transplants despite prolonged periods of cold ischemia.

## Trasplante renal sin inhibidores de calcineurina. Impacto histológico a 1 año de seguimiento

Rial, M.C.; Guardia, O.E.; Goldberg, J.C.; Greco, G.F.; Palazzo, S.; Casadei, D.H.  
Unidad de Trasplante, Instituto de Nefrología, Capital Federal, Argentina.

El aumento en la incidencia de riñones marginales sumado al efecto deletéreo del uso prolongado de los inhibidores del calcineurina llevo a comprobar la eficacia de esquemas inmunosupresores no nefrotóxicos. Por ello, en un grupo de pacientes (p) receptores de riñones marginales o con DGF se utilizó la asociación de rapamicina (RAPA) en dosis de 6 mg de carga y 2 de mantenimiento, micofenolato mofetil (MMF) 2 gr/día y esteroides como inmunosupresión primaria con o sin inducción con anticuerpos policlonales (GAT) o antiCD25.

Entre 12/00 y 9/02, 32p (22 varones y 10 mujeres, edad  $48,2 \pm 14,6$  años) recibieron un primer injerto cadavérico (edad  $40,6 \pm 14,4$  años). Tiempo de isquemia fría 26,5 hs.

Rapa fue iniciada secuencialmente en 25/32 (23 con GAT y 2 con Atc monoclonal antiCD25) El MMF y los esteroides se administraron desde el pretrasplante. 6p tuvieron rechazos (3/7 sin inducción y 2/2 con antiCD25), 3/6 esteroides resistentes. 4p cambiaron MMF por Fk o CyA, 3 por rechazo recurrente y 1 por toxicidad medular. Solo 1p con GAT presentó un rechazo vascular (única pérdida de injerto) Rechazos con ATG (5.9%) vs. sin GAT (55.5%) ( $p = 0.007$ ). La creatinina al mes y año fue  $1,6 \pm 1,2$  y  $1,2 \pm 0,3$  mg/dl respectivamente. Entre 13 biopsias de protocolo al año 54% fueron normales, 38% nefropatía crónica grado I y 8% lesión borderline.

La sobrevivencia actuarial de pacientes fue 96% y la del injerto 92.2% al año.

### Concluimos

1. baja incidencia de rechazo si se asocia a inducción con policlonales, 2. baja tasa de infecciones por CMV, 3. excelente función renal al año y 4. alta proporción de biopsias normales.

## El tratamiento con sirolimus tras la suspensión de ciclosporina consigue una mejoría a largo plazo de la función renal. Resultados a 2 años del régimen de mantenimiento con Rapamune®

Campistol, J.M. (1); Arias, M. (2); García, J. (3); Grinyo, J.M. (4); Gutiérrez-Colón, A. (5); Morales, J. (6); Prats, D. (7)  
(1) Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) H. Marqués de Valdecilla (3) H. La Fe (4) H. Bellvitge (5) H. Miguel Servet (6) H. Doce de Octubre (7) H. Clínic

**Objetivo** El propósito de este estudio es evaluar los resultados de la suspensión precoz de ciclosporina (CsA) del régimen inicial con sirolimus (SRL)-CsA-esteroides (EST).

**Métodos** En las primeras 48 horas post trasplante, 525 receptores de injertos renales primarios (90%) o secundarios (10%) con donantes cadáver (89%) o vivos (11%), recibieron sirolimus 2 mg (niveles valle >5 ng/mL, inmunoensayo), CsA, y esteroides. 430 pacientes elegibles fueron aleatoriamente asignados (1:1) a los 3 meses  $\pm$  2 semanas para permanecer con la triple terapia (grupo SRL-CsA-EST), o a suspender CsA y seguir con SRL con niveles valle aumentados a 20-30 ng/mL (grupo SRL-EST).

**Resultados** No se evidenciaron diferencias significativas a los 24 meses en lo concerniente a la supervivencia de paciente (94.0% vs 95.3%), supervivencia de injerto (91.2% vs 93.5%), rechazo agudo post aleatorización (5.1% vs 9.8%), o discontinuaciones (34% vs 33%), SRL-CsA-EST vs SRL-EST, respectivamente. La creatinina sérica fue significativamente mejor en los pacientes que eliminaron CsA (1,88 vs 1,44 mg/dL,  $p < 0.001$ ), así como en la pendiente de 1/creatinina. De igual manera, la presión arterial sistólica fue menor en los pacientes sin CsA (141 vs 134 mmHg,  $p < 0.001$ ). El colesterol HDL fue significativamente mayor en el grupo de SRL-ST, mientras que no hubo diferencias en cuanto al colesterol total ni los triglicéridos. En los pacientes que siguieron con CsA se comunicaron más frecuentemente los siguientes acontecimientos: hipertensión, aumento de creatinina, anomalías función renal, nefropatía tóxica, edema, hiperuricemia, cataratas, herpes zoster y neoplasias. Por el contrario, los siguientes eventos se comunicaron más frecuentemente en el grupo SRL-EST: trombocitopenia, hipopotasemia, anomalías función hepática y en la cicatrización de heridas, ileo, y neumonía.

**Conclusión** Los datos a 2 años mostraron que la suspensión precoz de CsA seguido de mantenimiento con SRL-EST logró una mejoría a largo plazo, tanto en la función renal como en la presión arterial, sin aumento del riesgo de rechazo agudo tardío.

## Esquema inmunosupresor sin inhibidor de calcineurina para receptores de trasplante renal de bajo riesgo

García, R. (1); Hanzawa, N.M. (1); Machado, P.G. (1); Moreira, S.R. (1); Prismich, G. (2)  
(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Roche Farmacêutica do Brasil, São Paulo, Brasil.

**Objetivo** Esquemas inmunosupresores, sin inhibidores de calcineurina, han sido utilizados para prevenir la toxicidad cardiovascular y la nefrotoxicidad. Mientras tanto, incidencias relativamente altas o inaceptables de Rechazo Agudo (RA) han sido relatadas, lo que puede comprometer el beneficio de estos tratamientos. Nuestra estrategia fue usar un esquema sin inhibidor de calcineurina en una población de bajo riesgo de receptores de aloinjerto de donante vivo relacionado haploidéntico.

**Métodos** Pacientes fueron randomizados para recibir en el grupo I, Tacrolimus (0.1-0.15 mg/kg/día), Azatioprina (AZA, 2 mg/kg/día) o en el grupo II, Micofenolato mofetil (MMF 1.5 g x 2 por 15 días reducidos para 1 g x 2 enseguida después), y Daclizumab 1 mg/kg en los días 0 y 15. Todos los pacientes también recibieron Prednisona. Pacientes con RA fueron convertidos de AZA para MMF (GI) o tuvieron Tacrolimus adicionado a su terapia inmunosupresora (GII).

**Resultados** 71 (34 GI; 37 GII) pacientes fueron incluidos en este estudio (edad media 35.1  $\pm$  11.1 años; 42 hombres; 1 negro; media de tiempo de acompañamiento: 363 días. Hubo 2 pérdidas de injerto [1 rechazo humoral (GI)/ 1 trombosis (GII) y 3 muerte 1 (GI) e 2 (GII)]. Hubo diferencias comparando la incidencia y la seriedad de RA probadas por biopsia [47.1% (8 IA; 5 IIA, 2 IIB; 1 III) vs. 10.8% (1 IA; 2 IB; 1 III), ( $p = 0.004$ )], o en tiempo del rechazo [59.1  $\pm$  41.8 vs. 19.1  $\pm$  16.3] días. En la ausencia de un inhibidor de calcineurina, la tolerancia al MMF fue alta, con apenas 14.7% (5/26) de los pacientes necesitando de reducción de dosis, 9.5% debido a diarrea y 4.8% debido a mielotoxicidad. A los 12 meses, no hubo diferencias comparando la presión sanguínea media, creatinina en los pacientes con rechazo (1.6  $\pm$  2.7 vs. 1.6  $\pm$  1.0 mg/dL) y en los pacientes sin rechazo (1.5  $\pm$  0.4 vs. 1.5  $\pm$  0.8 mg/dL), hemoglobina, conteo de leucocitos, en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, glicosis, ácido úrico y potasio. La incidencia de Diabetes post trasplante fue de 8.7% (GI) vs. 3.8% (GII). La incidencia de infecciones no fue diferente (67.6% GI vs 59.5% GII).

**Conclusiones** En esta población de bajo riesgo, 70% de los pacientes no presentaron rechazo sin el uso de un inhibidor de

## Seguimiento a largo plazo de trasplantados renales tratados con Sirolimus con o sin inhibidores de la calcineurina

Morales, J.M. (1); Andres, A(1); Arias, M. (2); Campistol, J.M. (3); García, J. (4); Grinyo, J.M. (5); Prats, D. (6)  
 (1) Nefrología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain. (2) H. Marqués de Valdecilla (3) Hospital Clínic (4) H. La Fe (5) H. Bellvitge (6) H. Clínic

**Objetivo** El objetivo de este ensayo abierto, de fase IIIb es valorar la seguridad a largo plazo de sirolimus en receptores de trasplante renal que recibieron sirolimus con (grupo SRL+IC) o sin (grupo SRL) inhibidores de la calcineurina.

**Método** En abril de 1998 se inicio la inclusión de pacientes que hubieran o completado un estudio en trasplante de órgano sólido esponsorizado por Wyeth Research o que hubieran alcanzado algún objetivo final de algún protocolo tras como mínimo 3 meses de participación. La duración del estudio es de 5 años. Los datos de seguridad están disponibles en 158 pacientes. El análisis de eficacia se ha realizado de acuerdo a sí los pacientes han recibido o no inhibidores de la calcineurina. Los pacientes que cambiaron de SRL a SRL+IC o viceversa fueron excluidos del análisis de eficacia.

**Resultados** De los 98 pacientes que recibieron sirolimus en asociación con un inhibidor de la calcineurina y esteroides, 99% fueron tratados con ciclosporina (CsA) y el 1% con tacrolimus. En el grupo sin inhibidores de la calcineurina, 60 pacientes recibieron sirolimus combinado con esteroides y en algunos casos a azatioprina (17%) o MMF (2%). La media de exposición a sirolimus en esta extensión del estudio fue de 650 días, dando una media total de exposición de 1093 días (incluyendo la participación en estudios previos). El grupo sin inhibidores de la calcineurina tuvo menor creatinina sérica desde el mes 4 al mes 36 post trasplante. Durante este estudio de extensión, la incidencia de los siguientes efectos adversos fue mayor en el grupo SRL+IC: aumento de creatinina, anemia, hipertensión arterial, hiperplasia gingival, náusea, cefalea e infección tracto respiratorio superior. 9,2% de los pacientes con SRL+IC ( $p < 0.01$ ) frente a ninguno en el grupo SRL desarrollaron neoplasias. Hubo 27,6% discontinuaciones en el grupo de SRL+IC frente a 15% del grupo sin IC (N.S.), siendo la causa más frecuente de discontinuación la aparición de un efecto adverso. La tasa de rechazos agudos en el grupo SRL+IC fue del 6,1% frente a ninguno en el grupo SRL. Hubo un 2% de pérdidas de injerto entre los pacientes con IC y ninguna pérdida en el grupo de SRL. La tasa de mortalidad fue del 2% y del 1,7% en los grupos SRL+IC y SRL, respectivamente.

**Conclusión** El tratamiento basado en Sirolimus sin inhibidores de la calcineurina es una alternativa segura a la combinación de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina y aporta una mejoría duradera de la función renal sin aumento del riesgo de posterior rechazo agudo.

## Experiencia en la conversión a Sirolimus en pacientes con nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina (ICN) en trasplante renal

Campistol, JM (1); Diekmann, F (2); Budde, K (2); Torregrosa, JV (1); Neumayer, HH (2); Oppenheimer, F (1)  
 (1) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clinic – Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain. (2) Nephrology Department, Charite University Hospital, Berlin, Germany.

**Objetivo** Presentar la experiencia en la conversión a SRL en pacientes con nefrotoxicidad crónica por ICN.

**Pacientes y métodos** 59 trasplantados renales con nefrotoxicidad crónica por ICN, fueron convertidos a SRL con un seguimiento mínimo de 12 meses. La pauta de conversión a SRL fue progresiva, con una dosis inicial de 2-4 mg/día, y un objetivo terapéutico de 8-12 ng/mL. La dosis de ICN se redujo al 50% el primer día, para disminuir posteriormente hasta la completa supresión en un plazo de 4-6 semanas. El tratamiento concomitante con MMF y/o Prednisona no se modificó durante la conversión. Se presentan los datos de evolución clínica, parámetros farmacocinéticos y efectos adversos de la conversión a SRL.

**Resultados** La función renal mejoró o se estabilizó en 31 pacientes, mientras que en 28 siguió un deterioro progresivo. En el total de pacientes, la creatinina inicial fue  $2,92 \pm 0,17$  mg/dL y  $2,76 \pm 0,46$  mg/dL a los 6 meses ( $p = NS$ ). La progresión de  $1/\text{creatinina}$  fue

$-0.0075$  pre-conversión, y  $-0.003$  post-conversión ( $p = 0.043$ ). La evolución de la creatinina plasmática en el subgrupo de pacientes respondedores fue  $2,76 \pm 0,14$  mg/dL inicial y  $2,22 \pm 0,13$  a los 12 meses ( $p < 0.001$ ). En el grupo de no-respondedores, la creatinina inicial fue de  $3,23 \pm 0,21$  mg/dL y a los 12 meses  $4,43 \pm 0,34$  mg/dL ( $p < 0.02$ ). Los niveles de SRL fueron  $9,0 \pm 0,8$  ng/mL a la semana y  $10,7 \pm 0,4$  ng/mL a los 12 meses. Los principales efectos adversos observados fueron anemia (15 pacientes), hipertrigliceridemia (12 pacientes), hipercolesterolemia (11 pacientes), aftas bucales (9 pacientes), artralgias (7 pacientes) y epistaxis (5 casos). Nueve pacientes requirieron tratamiento con estatinas. El tratamiento con SRL se suspendió en 12 pacientes por reinicio de diálisis y en

1 paciente por recidiva de la glomerulopatía de base. No se observaron infecciones graves durante los 12 meses de

## Estudio piloto, aleatorizado, abierto para comparar la seguridad y eficacia de la eliminación de Tacrolimus (TAC) con el mantenimiento de TAC en trasplantados renales que recibieron inducción con Sirolimus (SRL), TAC y esteroides (EST). Resultados preliminares

Grinyo, J.M. (1); Campistol, J.M. (2); García, J. (3); Paul, J. (4); Morales, J.M. (5); Arias, M. (6); Prats, D. (7)  
 (1) Nefrología, Hospital Bellvitge, Hospitalet Llobregat, Spain. (2) H. Clínic. (3) H. La Fe. (4) H. Miguel Servet.  
 (5) H. Doce de Octubre. (6) H. Marqués de Valdecilla. (7) H. Clínic San Carlos

**Objetivos** Evaluar la función renal, la incidencia de rechazo agudo (RA), la supervivencia de paciente e injerto a 3 y 12 meses, y la nefropatía crónica del injerto en pacientes tratados en la inducción con TAC, SRL y EST, y luego aleatorizados entre un grupo de retirada de TAC y otro de mantenimiento.

**Métodos** Grupo I (Mantenimiento): Sirolimus 2 mg/día PO siguiendo a una dosis de 6 mg el día 1, niveles valle (4-8 ng/ml), TAC (0.1 mg/kg/d) niveles valle (8-12 ng/ml los 3 primeros meses, y 5 a 10 ng/ml tras el 3er mes) y EST. Grupo II (Eliminación): SIR 15 mg el día 1, seguido de 5mg/d con niveles valle 8-16 ng/ml, TAC (0.05mg/kg/d) niveles valle (3-8 ng/ml) y STE (eliminación de TAC durante el cuarto mes). Debido a dificultades para conseguir los niveles diana tanto de SRL como de TAC en ambos grupos, se realizó la siguiente enmienda: Grupo I SRL 3 mg/d siguiendo una dosis de 6 mg los días 1-3, TAC (0.2 mg/kg/d). Grupo II SIR 15 mg los días 1-3, seguido de 6 mg/d, TAC (0.1 mg/kg/d). Análisis preliminar de los primeros 81 pacientes (GrI 37/GrII 44).

**Resultados** La mediana del tiempo a la eliminación de TAC fue de 5,1 meses en el grupo II. No había diferencias en las características basales entre ambos grupos. La tasa de RA confirmado por biopsia (RA-CB) fue de 3/37 (8%) en el grupo I y 11/44 (25%), en el grupo II,  $p=0.08$ . En el grupo II, todos los episodios ocurrieron con niveles SRL <8 ng/ml. El tiempo medio al RA fue de 8 y 9 días, grupos I y II respectivamente. Tras la enmienda se reclutaron 50 pacientes. La tasa de RA-CB fue de 2/23 (8%) en el grupo I, y 4/27 (14%) en grupo II. La media (Desviación estándar) de la creatinina sérica en los pacientes en tratamiento a los 6 meses fue de 1,5 (0,4) mg/dl y 1,4 (0,3) mg/dl en los grupos I y II respectivamente,  $p=N.S$ . No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a supervivencia de paciente e injerto, hipertrigliceridemia, colesterol, citopenias, hipertensión, hipopotasemia, hiperglicemia, necrosis tubular aguda, infecciones o neoplasias.

**Conclusión** La combinación de SRL, TAC y EST durante 3 meses, seguido de la suspensión progresiva de TAC logra una baja tasa de rechazo agudo y logra una excelente función renal a 6 meses, aunque la supervivencia y la función renal no difieren de

## INCIDENCIA DE RECHAZO TRAS LA RETIRADA COMPLETA DE LA INMUNOSUPRESION EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO.

J.A. Pons, P. Ramirez, Vargas A, Ríos A, J Yelamos, Montoya M, A. Sánchez, J. Bermejo, M. Rodríguez-Gago, J.F. Rodríguez-Barbosa, González F, Ruiz de Angulo D, R. Robles, F. Sanchez-Bueno, P. Parrilla. Unidad de Trasplante hepático. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Introducción:** Algunos estudios han demostrado que es posible retirar los inmunosupresores (IS) en los pacientes con trasplante hepático (TH). Nuestro **objetivo** fue valorar la incidencia de rechazo tras la retirada de IS en pacientes con TH

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 20 pacientes tratados con ciclosporina (Cy) con o sin esteroides y azatioprina, a los que se inició la retirada de los IS de forma programada por sus efectos secundarios ( $n=10$ ), por aparición de tumores ( $n=3$ ) o infecciones víricas ( $n=3$ ), o que retiraron espontáneamente dichos fármacos ( $n=4$ ). Los 10 pacientes con toxicidad secundaria a los IS disminuyeron la Cy durante un periodo de un año hasta su retirada, con posterior eliminación de los esteroides y/o la azatioprina; un paciente está en periodo de retirada con niveles de ciclosporinemia de 15 ng/ml. A los seis pacientes con tumores o infecciones víricas se les retiró la inmunosupresión durante un mes, y los 4 pacientes que suspendieron la medicación espontáneamente, lo hicieron de forma brusca.

**Resultados:** En 8 pacientes (40%) fue posible la retirada completa de los IS sin aparición de rechazo tras un periodo de seguimiento de  $20 \pm 8$  meses (rango, 10-40 meses). Seis pacientes (30%) presentaron rechazo agudo durante el periodo de descenso de la IS, que se resolvió reiniciando la Cy a los niveles basales en 4 casos, y convirtiendo a tacrolimus (Tac) en 2 casos. Solamente un paciente que retiró espontáneamente los IS desarrolló rechazo crónico, permaneciendo estable con Tac. Cinco pacientes (25%) con alteraciones de las transaminasas, presentaron en la histología hepática inflamación portal linfoplasmocitaria sin criterios de rechazo, resolviéndose la situación tras reiniciar la Cy a las dosis basales en 3 casos y tras conversión a Tac en 2 pacientes. La edad media y los meses transcurridos entre el TH y el inicio de la retirada de los IS de los pacientes con rechazo, fueron menores que los de aquellos pacientes sin rechazo o con inflamación portal (edad:  $45.5 \pm 6$  vs  $56.2 \pm 6.6$ ;  $p < 0.01$ ), (meses:  $21.2 \pm 5.3$  vs  $49 \pm 26$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con TH es posible la retirada de la inmunosupresión sin que aparezca rechazo en un número considerable de ellos. El rechazo agudo que aparece en los pacientes con TH sometidos a retirada de los IS, suele ser leve y de fácil resolución reestableciendo las dosis de IS basales o convirtiendo a otro tipo de inmunosupresor. La retirada de los IS parece más adecuada en pacientes de mayor edad y con más tiempo transcurrido desde el TH.

## Tumores de novo post-trasplante hepático de localización oro-faringo-laringo-esofagica y pulmonar

Jiménez, C; Marqués, E; Loinaz, C; Gómez, R; R.Romano, D; Meneu, JC; Alonso, O; Abradelo, M; García, I; Moreno, E Cirugía, Hospital '12 de Octubre', Madrid, Spain.

**Objetivo** Analizar la incidencia de los tumores de novo del tracto digestivo superior y aparato respiratorio.

**Material y métodos** Se analiza una serie 753 enfermos trasplantados entre Abril,1986-Junio,02, excluyendo para este estudio

de incidencia de tumores de novo los trasplantes infantiles, retrasplantados y fallecidos antes de dos meses del trasplante. Así, partimos de una muestra de 605 enfermos trasplantados: 222 (36,7%) por cirrosis etílica (Ci-OH) y 383 (63,3%) por otras etiologías (Ci-N-OH).

**Resultados** La incidencia global de tumores de novo fue 12,9% (78 tumores): 22,07% (49 tumores) en Ci-OH y 7,57% (29 tumores) en Ci-N-OH. En el grupo Ci-OH 42 (18,9%) enfermos presentaron al menos un tumor (7 presentaron 2) y en el Ci-N-OH, 27 (7,04%) 1 tumor y 1 enfermo 2 tumores. La incidencia de tumores del tracto aero-digestivo superior y pulmón fue 8,5% (19 enfermos) en Ci-OH y 0,7% (3 enfermos) en Ci-N-OH. Los tumores del suelo de la boca (3 enfermos), lengua (en 1), amígdala (en 2), faringe (en 1), laringe (en 3) y esófago (en 4) se observaron exclusivamente en el grupo Ci-OH, mientras que los de pulmón se presentaron en 5 del Ci-OH y en 3 de Ci-N-OH. En el momento actual sólo sobreviven 5 de los 22 enfermos (22,7%), todos ellos operados por tumor de: suelo de la boca (1), amígdala (1), supraglotis (1), cuerdas vocales (1) y esófago (1).

**Conclusiones** La significativa incidencia de estos tumores en trasplantados, fundamentalmente por cirrosis etílica, y su gran agresividad asociada a una alta mortalidad debe alertarnos a una serie de medidas preventivas y de diagnóstico precoz con el fin de mejorar los resultados.

## Eficacia de un regimen inmunosupresor sin corticoides: resultados preliminares de un estudio prospectivo randomizado

L Lladó, J Figueras, X Xiol, S Vázquez, C Lama, E Ramos, J Fabregat, A Rafecas, J Castellote, J Torras, R Lastra, T Casanovas, E Jaurrieta. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de un regimen inmunosupresor sin corticoides.

**Pacientes y Métodos:** Todos los pacientes trasplantados en nuestro centro desde Abril 2001 fueron randomizados en dos grupos: inmunosupresión con Basiliximab y cyclosporina, con (Grupo St) o sin prednisona (Grupo NoSt). En caso de insuficiencia renal se añadió Mofetil-Micofenolato. Se excluyeron aquellos pacientes con hepatitis fulminante, autoinmune, cirrosis biliar primaria o retrasplante.

**Resultados:** Desde Abril 2001 a Julio 2002, se han incluido 64 pacientes, 32 en cada grupo de estudio. En global, 7 pacientes presentaron rechazo (11%), sin diferencias entre grupos (NoSt: 2 vs St: 5 pacientes;  $p=0.23$ ). En el grupo St un mayor número de pacientes presentaron más de una infección (NoSt: 6 % vs St: 25 %;  $p=0.04$ ). ; la incidencia de infección viral o fúngica fue similar. El 65% de los pacientes con VHC presentaron recidiva histológica, sin diferencias entre grupos. La incidencia de diabetes "de novo" fue mayor en el grupo St (NoSt: 6 %,vs St: 28%;  $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** Aunque estos son resultados preliminares, podemos concluir que se puede realizar inmunosupresión sin utilizar corticoides, sin aumentar el riesgo de rechazo y disminuyendo las complicaciones infecciosas y metabólicas.

## Inmunosupresión sin esteroides, en monoterapia con Tacrolimus, en pacientes trasplantados por cirrosis hepática VHC (+)

Bilbao Aguirre, I.; Pou, L.; Castells, L.; Allende, H.; Hidalgo, E.; Cechinel, M.; Margarit, C.  
Cirugía General, Unidad De Trasplante Hepático, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona.

El objetivo de este estudio prospectivo y randomizado fue analizar la incidencia y severidad de la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático, en pacientes recibiendo inmunosupresión con tacrolimus, sin esteroides.

**Material y métodos** Desde Octubre 1998 a Septiembre 2000, 60 pacientes participaron en un estudio prospectivo y randomizado para evaluar la eficacia y seguridad de la inmunosupresión con tacrolimus en monoterapia versus tacrolimus y esteroides. De ellos 35 eran VHC (+) y representan el grupo de estudio. Veinte pacientes recibieron tacrolimus (Tacro) y 15 tacrolimus y esteroides (Tacro-st). Ambos grupos fueron comparables. Se estudió la supervivencia y la incidencia de infecciones, rechazos y recidiva de la hepatitis C, en ambos grupos, según intención de tratar y según grupos reales de pacientes recibiendo y no recibiendo esteroides.

**Resultados** La supervivencia de pacientes a 1 y 3 años fue 85% y 75% para Tacro y 80% y 60% para Tacro-st. La incidencia de rechazo fue similar, 42% para Tacro y 46% para Tacro-st. Los 3 pacientes con rechazo severo pertenecieron al grupo Tacro. La incidencia de infecciones fue similar. No hubo diferencias en la recidiva de la hepatitis C analizado por grupos según intención de tratar, 8 (42%) en Tacro y 8 (50%) en Tacro-st. Sin embargo cuando comparamos el grupo de pacientes que nunca recibió esteroides (N=14) con los que sí recibieron esteroides por pertenecer a este grupo desde el inicio o por presentar rechazo (N=20), las diferencias fueron significativas, 4/14 (29%) versus 11/20 (55%),  $p=0.04$ . Además la recidiva de la hepatitis C fue más temprana y severa en el grupo Tacro-st. Los 5 pacientes que murieron por causas relacionadas con la recidiva VHC, recibieron esteroides tras el trasplante.

**Conclusión** La inmunosupresión sin esteroides, podría ser beneficioso en pacientes trasplantados por cirrosis VHC (+).

## Estudio de la influencia de HLA-C en la aceptación de injertos hepáticos

Moya-Quiles, M.R. (1); Torío, A(1); Muro, M (1); Montes-Ares, O (1); Marín, L(1); Minguela, A(1); Sánchez-Bueno, F (2); García-Alonso, AM (1); Parrilla, P (2); Álvarez-López, R (1)  
(1) Servicio de Inmunología y (2) Unidad de Trasplante Hepático. Hospital U. Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), Spain

La influencia de HLA-C en trasplante hepático ha sido poco estudiada. El objetivo del presente trabajo fue determinar si el polimorfismo HLA-C del receptor podía determinar la aceptación del injerto. El análisis constó de 100 receptores hepáticos y 100 controles. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: sin rechazo agudo (SRA) y con rechazo agudo temprano (RA). El tipaje HLA-C se realizó por PCR-SSP.

El análisis no reveló diferencias significativas al comparar las frecuencias en receptores y controles, aunque sí demostró diferencias entre los dos grupos de receptores pues la frecuencia de HLA-Cw\*06 fue menor en el grupo SRA que en grupos RA y control (SRA 0% vs RA 11.9%,  $P=0.01$  y SRA 0% vs controls 14%,  $P=0.007$ ), aunque la significación desapareció por la corrección de Bonferroni ( $P_c > 0.05$ ).

Al evaluar el dimorfismo en posiciones 77/80 de la hélice  $\alpha$ -1 de HLA-C, se observaron diferencias significativas en la frecuencia de individuos con alelos del grupo Cw\*01, \*03, \*07 y \*08 comparando el grupo SRA con el control (55% vs 34%,  $p=0.014$ ;  $P_c > 0.05$ ).

En conclusión estos resultados indican que el polimorfismo HLA-C del receptor puede ser relevante para predecir la aceptación de un trasplante hepático y la indicación de tratamientos inmunosupresores.

### Valor de la histocompatibilidad hla en el trasplante hepático de donante vivo

Castañer, J. (1); Eiras, P. (1); Franco, A. (1); Campos, J. (1); López-Santamaria, M. (2); Quijano, Y. (1); Gamez, M. (2); Nuño Vazquez-Garza, J. (1); Murcia, J. (2); López Hervas, P. (1); Zarzosa Hernández, G. (1); Barcena Marugan, R. (1); García, M. (1); Albillos, A. (1); Frauca,

(1) Unidad de Trasplante Hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain. (2) Unidad de Trasplante hepatointestinal. Hospital Infantil La Paz

El trasplante hepático de donante vivo (THDV) ofrece en la actualidad una excelente opción para pacientes con enfermedades hepáticas terminales. En la actualidad no son sobradamente conocidos los aspectos inmunológicos que pudieran garantizar una mejor evolución del injerto.

**Objetivo** Valorar la relación existente entre el estudio de histocompatibilidad entre donante y receptor y la evolución del injerto y paciente en el THDV.

**Material y métodos** Han sido estudiados un total de 20 donantes vivos y receptores para trasplante hepático (5 adultos y 20 pediátricos) durante un periodo de tiempo de 30 meses (Abril 2000 - Octubre 2002). La relación de parentesco existente en los 19 donantes relacionados fue: progenitores (13), hijos (3), hermano (1) y primos (2). Todos ellos menos uno de estos últimos fueron HLA haploidenticos. Un donante no relacionado (amigo) fue igualmente haploidentico. En todos existía compatibilidad ABO. El periodo de seguimiento osciló entre 3 y 30 meses.

**Resultados** La incidencia de episodios de rechazo que requirió incrementar el tratamiento inmunosupresor o administrar bolos de esteroides fue del 20% (1 episodio en 4 pacientes). La tasa de complicaciones de la vía biliar con solución quirúrgica fue del 35%

(7 pacientes). Ningún paciente perdió el injerto. Un paciente, con injerto funcional, falleció a FMO secundario a complicación séptica pulmonar 45 días tras el trasplante realizado. La incidencia de rechazo varió en función del tipo de inmunosupresión utilizada. Ciclosporina neoral y esteroides: 66% (2/3). Tacrólimus y esteroides: 50% (1/2) y Simulect, tacrólimus y esteroides:

7% (1/13). Todos los trasplantes se realizaron con prueba cruzada negativa excepto el paciente que falleció post-operatoriamente.

**Conclusiones** Considerando las incompatibilidades HLA en la dirección huésped contra injerto e injerto contra huésped, no

### Trasplante renal de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos: la serología VHC del donante no condiciona la evolución del receptor VHC positivo en la primera década

Domínguez-Gil, B. (1); Muñoz, M.A. (1); Esforzado, N. (2); Andrés, A. (1); Oppenheimer, F. (2); Gutiérrez, E. (1); Rodicio, J.L. (1); Campistol, J.M. (2); Morales, J.M. (1)

(1) Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. (2) Unidad de trasplante renal, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Nuestras unidades utilizan riñones de donantes VHC+ en receptores VHC+. Durante Marzo 1990-Diciembre 1998, trasplantamos 292 pacientes VHC+. 103 pacientes recibieron el injerto de un donante VHC+ (Grupo estudio) y 189 de un donante VHC- (Grupo control). Comparamos la evolución de ambos grupos para demostrar la seguridad de nuestra política y realizamos un análisis multivariable para evaluar los factores que se relacionan con una evolución negativa de los pacientes trasplantados VHC+.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos estudio y control en la supervivencia del injerto a 10 años (55,3% vs 61,2%), la supervivencia del paciente a 10 años (80,4% vs 79,8%), ni los pacientes con enfermedad hepática crónica (11,1% vs 5,9%).

En el análisis multivariable, los factores que se relacionaron con la pérdida del injerto fueron: la edad del donante (p 0.0007; RR 1.026), el estado de hiperinmunizado (p 0.0001; RR 3.000) y el hecho de haber tenido algún episodio de rechazo agudo (p 0.004; RR 1.994). Los factores relacionados con la muerte fueron: la edad del receptor (p 0.0001; RR 1.077) y la evolución a una enfermedad hepática grave (p 0.0002; RR 4.145).

Por otro lado, el hecho de recibir un injerto de un donante VHC+ no se relacionó con la supervivencia del injerto (RR 0.8; p 0.288), la supervivencia del paciente (RR 0.726; p 0.3488), ni con la evolución a una enfermedad hepática grave (Odds ratio 0.996; p 0.9945).

En conclusión, el uso de riñones de donantes VHC+ no tiene ningún impacto en la evolución de los receptores VHC+ en la primera década. Por lo tanto, los riñones de donantes VHC+ pueden ser utilizados en receptores VHC+ de manera segura. Los factores que se relacionan con la evolución de los trasplantados renales VHC+ parecen ser los mismos que afectan a la

## Estudio de la dislipemia y riesgo cardiovascular en el trasplante renal: análisis de 2.173 pacientes

Cofan, F. (1); Vela, E. (2); Clèries, M. (2)

(1) Unidad Trasplante Renal, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. (2) Comité del Registro de Enfermos Renales de Cataluña (RMRC); OCATT-Servicio Catalán de la Salud. Generalidad de Cataluña, Barcelona

**Objetivo** Analizar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes con un trasplante renal (TR) en Catalunya.

**Pacientes y métodos** Se analizan los datos procedentes de 6 de las 7 unidades de TR de Catalunya que notifican al registro de enfermos renales de Cataluña (RMRC). De los 2.173 pacientes con un TR funcional se dispone información de 2.134 (98.2%).

El riesgo cardiovascular se evalúa según la clasificación modificada de la National Cholesterol Education Program (NCEP-2001).

**Resultados** Según la clasificación del NCEP-2001, el riesgo CV en la población trasplantada renal es elevado (riesgo moderado-alto del 87.5%). El factor edad (>45 años en hombres y >55 años en mujeres) es del 61%. La prevalencia de HTA fue del 61%, hipercolesterolemia (colesterol total >199 mg/dl) del 56%, obesidad (IMC >30) del 14%, diabetes del 10% y hábito tabáquico del 10%. La prevalencia de enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular o vascular periférica) es del 30%. Existe una acumulación de factores de riesgo CV de modo que el 46% de los pacientes trasplantados tienen 3 o más factores de riesgo. Las mujeres tienen niveles más elevados de colesterol que los hombres (26% superiores a 239mg/dl vs 17%,  $p < 0.00001$ ). El porcentaje de pacientes con cifras de colesterol < 200 mg/dl es del 49% en los TR con un aclaramiento >59ml/min y del 36% cuando el aclaramiento es inferior a 30 ml/min ( $p = 0.0005$ ). La retirada de esteroides mejora el perfil lipídico (22% de los pacientes tratados con esteroides, tienen niveles de colesterol > 239 mg/dl en comparación con el 15% del grupo sin esteroides).

**Conclusiones** El riesgo CV en la población trasplantada renal es elevado. El tratamiento enérgico de los factores de riesgo debe ser una prioridad para reducir las complicaciones arterioscleróticas y mejorar los resultados del TR a largo plazo.

## SUPERVIVENCIA DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA Y MEMBRANOPROLIFERATIVA EN EL POSTRASPLANTE: ¿ESTA IMPLICADO EL VHC EN EL PRONÓSTICO?

M Ortiz, E González, N Esforzado, E Morales, JC Herrero, A Martínez, E Gutiérrez, B Domínguez-Gil, M Valentín, F Oppenheimer, JM Campistol, A Andrés, JM Morales. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Servicio de Nefrología. Hospital Clinic. Barcelona.

**Introducción:** La aparición de glomerulonefritis membranosa (GNM) y membranoproliferativa (GNMP) en el paciente portador de trasplante renal guarda una fuerte relación con la infección por el VHC.

**Objetivo:** Nuestro estudio está diseñado para determinar si el VHC condiciona un peor pronóstico en la evolución de este tipo de glomerulonefritis, comparado con la población VHC negativa.

**Material y Métodos:** Se analizan en dos hospitales las GNM y GNMP diagnosticadas por biopsia en el periodo Enero 1983-Abril 2001. Se han recogido 38 casos de los cuales 21 son GNM (55,2 %) y 17 GNMP (44,7 %). La prevalencia del VHC en esta población es de 81,5 % (n=31), el 58 % son GNM (n=18) y el 42 % GNMP (n=13). Se ha realizado un estudio multivariante de regresión logística con el objetivo de conocer los factores implicados en la supervivencia del injerto en estos pacientes.

**Resultados:** La supervivencia de la GNMP al año es del 100 %, a los tres años del 47% y a los cinco años del 35,3 %. En el caso de las GNM resulta ser del 100 % al año, 71,4% a los tres años y del 52,3 % a los cinco años. No se hallan diferencias significativas en la supervivencia de ambas glomerulonefritis independientemente de la presencia del VHC.

En el estudio multivariable utilizando como objetivo final la aparición de insuficiencia renal, las únicas variables clínicas con significación estadística han sido la presencia de función renal normal al inicio OR: 12,5; IC95%: 1,54-101,75;  $P = 0,018$  y la remisión del síndrome nefrótico OR: 18,5; IC95% 1,33-230,43;  $p = 0,029$ .

### Conclusión:

Los pacientes que desarrollan estas glomerulonefritis, la presencia de función renal normal en el diagnóstico y la remisión del síndrome nefrótico son los únicos factores que se asocian a una mayor supervivencia del injerto.

La infección por el VHC no es un factor que determine un peor pronóstico, es decir, la evolución de las glomerulonefritis en el posttrasplante es independiente de su presencia.



## RESULTADOS DEL DOBLE TRASPLANTE RENAL (TX RENAL) CON RIÑONES DE DONANTES DE EDAD MUY AVANZADA. CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO.

IC Herrero; E, González, E Morales, MA Muñoz, E Gutiérrez, A Martínez, M Praga, E Hernández, T Ortuño, JM Morales, JL Rodicio, R Díaz\*, O Leiva\*, A Andrés. Servicio de Nefrología y Urología\*. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En Diciembre de 1996 iniciamos un programa de doble Tx renal en receptores de edad avanzada cuando los donantes tenían más de 75 años o cuando los riñones procedían de donantes entre 60 y 74 años y presentaban un porcentaje de glomerulosclerosis (%GE) > 15 %. Hasta Octubre de 2002 hemos realizado 63 dobles Tx renal y les hemos seguido una media de  $37 \pm 21$  meses (2-69). Fueron inmunosuprimidos con triple terapia basada en Esteroides, Micofenolato mofetil, y Ciclosporina A o Tacrolimus. La edad media de los donantes fue  $75 \pm 6$  años (61-89). La edad media de los receptores fue de  $63 \pm 6$  años (49-75), con un tiempo medio en diálisis de  $29 \pm 35$  meses (1-154). La creatinina sérica (Cr) pre-extracción fue de  $0.9 \pm 0.2$  mg/dl (0.5-1.7). El % GE de los riñones fue de  $17 \pm 9$  % (0-45). El tiempo de isquemia fría fue de  $23 \pm 3$  horas (16-33). El 47.5% presentaron Necrosis Tubular Aguda, con una duración media de  $7 \pm 4$  días (3-19), y  $2 \pm 1.7$  (0-7) diálisis por paciente. Hubo 4 casos de No Función Primaria: 2 por trombosis bilateral, 1 por exitus del receptor y 1 por problemas con la anastomosis vascular del injerto. La incidencia de Rechazo Agudo fue del 17.5%. La creatinina sérica la final del seguimiento fue de  $1.8 \pm 0.9$  mg/dl. La supervivencia actuarial del receptor en 1º, 2º y 3 año fue de 93%, 93% y 87.5%. En el mismo período, la supervivencia actuarial del injerto, si censurásemos los exitus con injertos funcionantes, fue de 95%, 88% y 88%. Al final del seguimiento, 6 (9.5%) pacientes fallecieron: 2 por sepsis, 1 por tromboembolismo pulmonar, 1 por tumor cerebral, 1 por cardiopatía isquémica y 1 por rotura de aneurisma de aorta. En total hubo 15 (24%) pérdidas de ambos injertos, siendo las dos causas más frecuentes: Exitus con injerto funcionante, 5 (8%), y Rechazo Crónico, 5 (8%). Las principales complicaciones fueron: 17 (27%) linfocelias, 12 (19%) infecciones por citomegalovirus, 8 (13%) complicaciones en la herida quirúrgica (dehiscencias, infección,...), 7 (11%) problemas ureterales (4 estenosis y 3 fistulas), 7 infecciones urinarias complicadas y 6 (9.5%) casos de infección por herpes virus. En resumen, los riñones procedentes de donantes añosos, pueden ser utilizados como doble Tx renal en pacientes de edad avanzada con una buena evolución a medio plazo, tanto en lo referente a la supervivencia del paciente como del injerto, siendo una de las causas más frecuente de pérdida del riñón, el exitus del paciente con injerto funcionante.

### Influencia de la función renal del injerto en la supervivencia del paciente trasplantado renal

Fernández-Fresnedo, G; Escallada, R; De Francisco, ALM; Rodrigo, E; Ruiz, JC; Zubimendi, JA; Cotorruelo, JG; Arias, M. Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

**Introducción** Los pacientes con enfermedad renal crónica son un grupo de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Esta constituye la primera causa de muerte en los pacientes trasplantados y la principal complicación a partir del primer año. La influencia de función inicial del injerto en la supervivencia del injerto ha sido ampliamente analizada pero no así su influencia en la supervivencia del paciente. El objetivo de este estudio ha sido valorar la influencia de la función renal del injerto al alta hospitalaria tras el trasplante en la supervivencia del paciente y en las complicaciones cardiovasculares.

**Material y métodos** Se analizaron 532 pacientes trasplantados consecutivos con riñón funcionante durante al menos un año en tratamiento con triple terapia con ciclosporina, dividiéndose en dos grupos según el aclaramiento de creatinina (ClCr) al alta tras el trasplante: ClCr < 60 ml/min (n=271, 50.9%) y ClCr > 60 ml/min (n=261, 49%).

**Resultados** La supervivencia del injerto y del paciente fue menor en el grupo con menor ClCr: (p<0.000) [injerto: 71% vs 85% a 5a y 44% vs 70% a 10a] [paciente: 84% vs 92% a 5a y 65% vs 83% a 10a]. El riesgo de muerte (RR=2.2, p<0.001) y de pérdida del injerto (RR=2.024.8, p<0.0000) fue mayor en el grupo con menor ClCr. La incidencia de complicaciones cardiovasculares fue mayor en el grupo de peor ClCr: 32% vs 25%, (p<0.05). La principal causa de pérdida de injerto fue el rechazo crónico y la principal causa de muerte, la vascular en ambos grupos.

**Conclusiones** La peor función renal inicial del injerto influyó negativamente en la supervivencia no solo del injerto sino también del paciente. La peor función del injerto puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular adicional. Por tanto, estos pacientes deben considerarse como grupo de alto riesgo cardiovascular.

## PREDICTORES DE MORTALIDAD TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO. REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE CARDÍACO 1984-2001.

Almenar Bonet, L. En representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco.

**Introducción.** El número de trasplantes cardíacos realizados por centro es más bien bajo. Por ello, para poder extraer conclusiones fiables, se diseñan registros y bases de datos para analizar un gran número de trasplantes.

**Objetivo.** Determinar factores asociados con mortalidad precoz y tardía tras un trasplante cardíaco.

**Material y método.** Se analizaron todos los trasplantes realizados en España desde el inicio de la actividad trasplantadora (Mayo 1984) hasta el 31 de diciembre de 2001. Se realizó un test multivariado utilizando la regresión de Cox por bloques de variables; éstas fueron: donante, receptor, inmunosupresión, quirúrgicos y seguimiento (111 variables en total).

**Resultados.** Número total de trasplantes incluidos: 3786. Supervivencia precoz (30 días postrasplante): 86%, Supervivencia 1, 5 y 10 años: 76, 63 y 50%. *Variables asociadas a mortalidad precoz:* Fallo agudo del injerto, Resistencias pulmonares > 2.5 U.W., Cirugía torácica previa, Obstrucción respiratoria, Donante con dobutamina, Asistencia ventricular, Disfunción hepática y/o renal, Hiperuricemia, Ventilación mecánica, Infección previa, Tiempos de isquemia y/o circulación extracorpórea > 4h. *Variables asociadas a mortalidad tardía:* Fallo agudo del injerto, Enfermedad vascular del injerto, Tumores, Rechazo y/o infección ( $\geq 1$  episodio), Diálisis, Hipertensión arterial.

**Conclusiones.** 1-Los registros multicéntricos de grandes bases de datos son fundamentales para extraer orientaciones fiables. 2-Este Registro ofrece información fidedigna del trasplante cardíaco en nuestro país. 3-El descubrimiento de factores asociados a mortalidad ofrece una buena perspectiva de los problemas y es la base para futuras soluciones.

## Resultados de 12 meses de estudio que compara eficacia y seguridad de Everolimus (RAD) versus Azatioprina, en pacientes receptores de trasplante cardíaco de novo

Alonso Pulpón, L. (1); Crespo, M.G. (2); Arizón, J.M. (3); Valantine, H. (4); Eisen, H. (5); Dorent, R. (6); Mancini, D. (7); Vigano, M. (8)

(1) Clínica Puerta de Hierro (2) H. Juan Canalejo (3) H. Reina Sofía (4) Stanford (5) Philadelphia (6) Paris (7) New York (8) Pavia.

Everolimus (Rad) es un inhibidor de la señal de proliferación que ayuda a prevenir las causas principales de rechazo agudo.

**Objetivo** Análisis de 12 meses de ensayo multicéntrico, internacional de 2 años de duración que compara la eficacia y seguridad de everolimus (Rad) versus azatioprina (Aza) en pacientes receptores de trasplante cardíaco de novo.

**Métodos** Los pacientes (N=634) fueron aleatorizados a 1.5mg/día de everolimus (N=209), a 3.0mg/día de everolimus (N=211)

o a 1-3mg/kg/día de Aza (N=214), con ciclosporina (CsA), esteroides y estatinas.

**Resultados** La incidencia de fallo de eficacia utilizando la variable combinada (rechazo agudo Grado 3A según la ISHLT, rechazo agudo con compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte del paciente o pérdida de seguimiento) fue significativamente inferior en los pacientes tratados con 3.0mg de everolimus ( $p<0.001$ ) o con 1.5mg de everolimus ( $p=0.021$ ) que con Aza (incidencia: 32.2%, 41.6%, 52.8% respectivamente); la incidencia de rechazo agudo también fue significativamente inferior ( $p<0.001$ ) con everolimus (21.3%, 30.6%, 45.8%). En la supervivencia del paciente no hubo diferencias estadísticas entre los tres grupos (88.6%, 91.4%, 92.1%). La dosis diaria media de CsA fue inferior en ambos grupos de everolimus que en el grupo de Aza (3.0mg de everolimus: 2.9mg/kg; 1.5mg de everolimus: 2.9mg/kg; Aza: 3.6mg/kg). Las infecciones víricas aparecieron con menos frecuencia en ambos grupos de everolimus y las tasas de infección por citomegalovirus fueron significativamente inferiores ( $p<0.001$ ) que en los grupos de Aza (7.7%, 7.6%, 21.5%). La incidencia de infecciones bacterianas fue significativamente superior con 3.0mg de everolimus que con Aza ( $p<0.05$ ). El aumento de lípidos séricos (triglicéridos, colesterol) y de creatinina sérica media fueron superiores en los pacientes tratados con everolimus ( $p<0.05$ ), pero no se observaron diferencias con respecto al aumento de colesterol LDL y HDL medio entre los tres grupos. Los recuentos de plaquetas disminuyeron significativamente en el grupo tratado con 3.0mg de everolimus ( $p<0.05$ ).

## Everolimus (RAD) reduce la vasculopatía del aloinjerto cardíaco. Estudio de ecografía intravascular cardíaca

Segovia, J. (1); Crespo, M.G. (2); Arizón, J.M. (3); Tuzcu, E.M. (4); Starling, R. (5); Dorent, R. (6); Pulpón, L.A. (7); Simonsen, S. (8)

(1) Clínica Puerta de Hierro, Madrid. (2) H. Juan Canalejo, La Coruña. (3) H. Reina Sofía, Córdoba. (4) Cleveland. (5) Cleveland. (6) Paris. (7) Clínica Puerta de Hierro, Madrid. (8) Oslo.

**Introducción** La vasculopatía del aloinjerto es la causa principal de mortalidad a largo plazo en trasplante cardíaco. La ecografía intravascular (Ivus) en serie se utilizó para evaluar la progresión de la vasculopatía del aloinjerto.

**Métodos** Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, activo controlado, de dos años de duración, en el cual se evaluó la seguridad y la eficacia de everolimus (Rad), un inhibidor de la señal de proliferación. Los pacientes fueron aleatorizados a 1.5 mg/día de everolimus o azatioprina (1.3 mg/kg/día), con ciclosporina para microemulsión y esteroides. La Ivus se llevó a cabo mediante un aparato de retroceso automático en la visita basal (1-6 semanas post-trasplante) y un año después. Se analizaron 211 pacientes con Ivus evaluables. Los segmentos de la arteria izquierda descendente anterior fueron idénticos en la visita basal y el la de seguimiento. En las imágenes consecutivas (intervalos de 1mm) se midió el grosor de placa, el área del lumen y el área de la membrana elástica externa. El área de la placa se calculó restando el área del lumen del área de la membrana elástica externa. Se realizó un análisis de ecografía intravascular volumétrica. El cambio de grosor intimal máximo medio se obtuvo en la visita basal y un año después. La incidencia de vasculopatía del aloinjerto se definió como un aumento a partir de 0.5mm del grosor intimal máximo respecto a la visita basal, como mínimo en un segmento igual de una secuencia del retroceso automático.

**Resultados** En el grosor intimal máximo y en la incidencia de vasculopatía del injerto se demuestra una reducción para ambas dosis de everolimus vs azatioprina ( $p < 0.05$ ). Se observó un cambio en el grosor intimal máximo respecto al basal de 0.04 mm y 0.03 mm en los grupos de RAD y de 0.10 mm en el de Aza ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la incidencia de vasculopatía del injerto se observó un 35.7% y un 30.4% en el grupo de RAD 1,5mg/día y 3mg/día respectivamente vs un 52.8% en el grupo de Aza ( $p < 0.05$ ).

**Conclusión** Disminuyó la incidencia y desarrollo de vasculopatía del aloinjerto en los grupos de everolimus, hecho que

## Resultados de la revascularización percutánea en la enfermedad vascular del injerto

Fernández Yáñez, J.F.Y; Palomo, J.P; Moreno, J.M; Sánchez, A.S; Almendral, J.A.  
Cardiología, H.G.U.Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

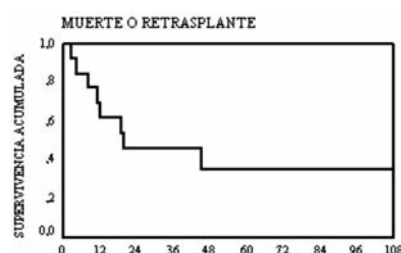
**Objetivo** Evaluar los resultados de los procedimientos de revascularización percutánea en el tratamiento de la enfermedad vascular del injerto realizados en nuestro centro.

**Métodos** Análisis retrospectivo basado en la revisión de la historia clínica de todos los procedimientos de revascularización percutánea realizados en pacientes receptores de un trasplante cardíaco en nuestro hospital.

**Resultados** En 13 pacientes, 11 de ellos varones, edad media 53 años, se realizó un procedimiento de revascularización coronaria, tratándose un total de 20 lesiones con un éxito angiográfico inicial (estenosis residual  $\leq 50\%$ ) de 95%. La indicación del procedimiento fue por criterio angiográfico en 5 de los 13 pacientes, por insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular en 4, por angina en 1 y por demostración de isquemia en los otros 3. Las arterias dilatadas fueron en 2 procedimientos el tronco coronario izquierdo, 7 la arteria descendente anterior, 6 la circunfleja y 5 la coronaria derecha. Se empleó únicamente dilatación con balón en 10 arterias, colocándose stent en las otras 10, en un caso previa aterectomía. El seguimiento medio fue de 33 meses. De los 13 pacientes, 4 (30,8%) están vivos y sin haber sufrido retrasplante, 2 (15,4%) están vivos tras haber sufrido un nuevo trasplante y los 7 restantes (53,8) han muerto. La curva de supervivencia, estimando como objetivo la muerte o el retrasplante, fue de 62% el primer año y 46% el segundo. (ver figura).

**Conclusiones** En nuestra experiencia y dado los mediocres resultados obtenidos en el seguimiento, la indicación de revascularización percutánea en pacientes trasplantados cardíacos con enfermedad vascular del injerto debe considerarse un procedimiento paliativo.

Curva de supervivencia (Kaplan Meier)



## Conversión a micofenolato mofetilo en pacientes con trasplante cardíaco: experiencia del Hospital de Bellvitge

Manito, N. (1); Kaplinsky, E. (1); Roca, J. (1); Gomez-Hospital, J.A. (1); Castells, E. (2); Teruel, L. (1); Saura, E. (2); Esplugas, E. (1)

(1) Servicio de Cardiología, Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet del Llobregat, Spain. (2) Servicio de Cirugía Cardíaca.

**Introducción** Micofenolato mofetil (MMF) es un potente inmunosupresor usado en trasplante cardíaco (TC) en distintas situaciones siendo la intolerancia gastrointestinal (IG), su mayor limitante.

**Material y método** Desde 1997, 45 receptores de TC (38 hombres/7 mujeres) recibieron MMF para: 1- mejorar nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina (n:21) 2- reducir esteroides (n:11) 3- tratar rechazo persistente (n:7) 4- tratar enfermedad vascular del injerto (EVI) (n:6). En 34 casos, el MMF substituyó a azatioprina ( $69\pm 44$  mg/día) y en 11, se asoció a la inmunosupresión basal. El tiempo medio post-TC de la conversión fue  $40\pm 27$  meses (m). La dosis media de MMF fue  $1,97\pm 0,2$  gr/día con niveles valle plasmáticos (n = 23) de  $2\pm 1,8$  mg/L. Al cabo del primer año, hubo 8 casos (17,7%) de IG con 5 abandonos (11,1%) y 4 infecciones resueltas (2 herpes zoster). En el grupo 1 la evolución de la creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) fue: basal  $172\pm 59$ , 6 m  $158\pm 51$  (p:0.001) y 12 m  $153\pm 57$  (p:0.001). Las dosis/24h de ciclosporina (mg) fueron: basal  $219\pm 37$ , 6 m  $166\pm 146$  (p:0.001), 12 m:  $176\pm 98$  (p:0.001) y sus niveles valle ( $\mu\text{g/L}$ ), fueron: basal  $151\pm 40$ , 6 m  $103\pm 41$  (p:0.001), 12 m  $83\pm 34$  (p:0.004). En el grupo 2, la dosis/ 24h de esteroides (mg) fue: basal  $8,3\pm 1,7$ , 6 m  $5,2\pm 0,8$  (p:0.001), 12 m  $4,1\pm 1,7$  (p:0.001) y la glucemia (mmol/L) fue: basal  $6,4\pm 1,8$ , 6 m  $6,3\pm 2,6$  (p:0.8) y 12 m  $5,6\pm 1$  (p:0.069). En el grupo 3 el grado de rechazo celular mejoró significativamente según un score de biopsias (46 vs 19) y en el 4 no hubo consecuencias graves de la EVI excepto en 1 caso.

**Conclusiones** El uso de MMF resultó en nuestra experiencia, eficaz, seguro y con una aceptable tolerancia en pacientes que presentan complicaciones asociadas al trasplante cardíaco.

## Nuevas estrategias de monitorización de Ciclosporina Neoral en enfermos trasplantados de corazón. Resultados preliminares

Arizón del Prado, J.M. (1); Aumente, M.D. (2); Cárdenas, M. (2); López Malo de Molina, M.D. (2); López Granados, A. (1); Rodríguez Esteban, M. (1); Ruíz Ortiz, M. (1); Romo, E. (1); Muñoz Cavajal, I. (3); González Rodríguez, J.R. (3); Segura, C. (1); Vallés, F. (1); Concha, M. (3)

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (2) Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (3) Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Estudios recientes coinciden en señalar el área bajo la curva (AUC<sub>0-4</sub>), zona de máxima variabilidad, incluso mejor predictor de los eventos clínicos que el área completa. Nuestro objetivo fue examinar los perfiles de absorción de la CsA Neoral en los enfermos trasplantados de corazón tanto en el postrasplante inmediato, como en el seguimiento posterior.

**Método** Se incluyeron 22 pacientes adultos trasplantados de corazón, con una media de edad de  $49\pm 15$  años (15-72) y  $70.4\pm 10.8$  Kg de peso (54-98), a los que se le realizó un estudio farmacocinético completo: AUC<sub>0-12</sub> (pre-dosis y 0,5,1,2,4,6,8 y 12 h postdosis), una vez alcanzado el estado equilibrio estacionario (3 días con la misma dosis de CsA). La CsA se determinó por Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada (AxSYM) y el AUC se calculó por la regla trapezoidal. En todos los enfermos se registró: episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia severidad de los mismos.

**Resultados** Se realizaron 22 AUC<sub>0-12</sub>: 12 en el postrasplante inmediato (<1 mes) y 10 en fase de mantenimiento (>1 mes). La C<sub>min</sub> no predice adecuadamente la exposición al fármaco, siendo la C<sub>2</sub> (conc 2h post-dosis) el mejor predictor de AUC. Sin embargo, en el caso de pacientes estables (>1 mes) los resultados son muy distintos, resultando la C<sub>min</sub> tan buen predictor o incluso mejor que la C<sub>2</sub>. AUC<sub>0-4</sub> representa el 47.8% de AUC<sub>0-12</sub>. No existe correlación entre el AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-4</sub>, C<sub>2</sub> y eventos clínicos, quizás debido al pequeño tamaño de la muestra. Es necesario optimizar la monitorización de la CsA pues la C<sub>min</sub> no es adecuada para optimizar nuestros resultados.

**En conclusión** Un solo punto de muestreo a las dos horas post-dosis, parece representar la mejor estrategia de monitorización de CsA, en pacientes trasplantados de corazón en el postrasplante inmediato, mientras que para el seguimiento posterior del enfermo la C<sub>min</sub> es aceptable.

## Diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo humoral post-trasplante renal: experiencia preliminar

Crespo Barrio, M (1); Martorell Pons, J (2); Esforzado, N(1); Mila, J (2); Sole Arques, M (3); Lozano Molero, M (4); Oppenheimer Salinas, F (1)

(1) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. (2) Servicio de Inmunología. (3) Servicio de Anatomía Patológica (4) Banco de Sangre

El rechazo agudo humoral (RAH) o rechazo mediado por anticuerpos anti-HLA donante-específicos (ADS) es una entidad clínica diferenciada, no ampliamente aceptada todavía en la práctica clínica habitual. Estudios recientes sugieren criterios diagnósticos:

(1) rechazo agudo córtico-resistente, (2) con prueba cruzada (XM) donante-específica positiva y (3) depósitos de C4d en capilares peritubulares (CPT) en la biopsia renal. Señalan como factores de riesgo retrasplante y sensibilización pre-trasplante. Y proponen un tratamiento alternativo eficaz.

**Métodos** Desde el 15/04/2002 el Servicio de Inmunología de nuestro centro congela células del donante para el estudio de ADS post-trasplante. En este periodo hemos realizado 37 trasplantes renales aislados. Hemos solicitado XM post-trasplante en casos seleccionados de rechazo agudo córtico-resistente o rechazo agudo en receptores de riesgo.

**Resultados** Se han realizado XM post-trasplante en 4/37 receptores utilizando citometría de flujo y población linfocitaria mixta. Los XM resultaron positivos en 2/4, confirmados con citotoxicidad. Además habíamos detectado unos meses antes ADS post-trasplante renal realizando PRA high-definition por citometría en una receptora hipersensibilizada (PRA pre-trasplante=100%) con rechazo agudo córtico-resistente. Dos de estos tres enfermos estaban hipersensibilizados, pero la tercera recibía un primer injerto a los 70 años con PRA=0%.

Los tres enfermos con ADS post-trasplante (1/3 identificado por PRA y 2/3 por XM) sufrieron un deterioro severo de la función renal (creatinina máxima >5mg/dl) córtico-resistente durante los primeros 15 días post-trasplante. Las biopsias renales presentaban datos sugestivos de RAH (neutrófilos en CPT); en un caso sin rechazo agudo celular. Respondieron a la realización de intercambios plasmáticos (volumen recambiado 110% volumen plasmático entre 5 y 8 sesiones) y la administración de gammaglobulina policlonal (200mg/kg) con desaparición de ADS y sin complicaciones.

**Conclusiones** La utilización de herramientas específicas, como la prueba cruzada, en casos de rechazo agudo córtico-

## IFN- $\alpha$ IS A POWERFUL PREDICTOR OF ACUTE REJECTION IN KIDNEY TX .

JGG Oliveira<sup>1</sup>, P Xavier<sup>2</sup>, S Sampaio<sup>1</sup>, I Tavares<sup>1</sup>, AA Mendes<sup>2</sup>, M Pestana<sup>1</sup>. <sup>1</sup>: Dept of Nephrology, HSJ, Porto; <sup>2</sup>: Centro de Histocompatibilidade do Norte, Porto, Portugal.

Previously we described a significant association between acute rejection of kidney transplants (KTX) and IL-18 synthesis by cultures of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) samples. While IL-18 on its own does not seem to be able to initiate an alloimmune response, IL-18 in conjunction with IFN- $\alpha$  may play an important role in T helper 1 deviation, substituting for IL-12. We analysed IFN- $\alpha$  synthesis by FNAB sample cultures in KTX. Fifty KTX, were treated CsA-AZA/MMF-Pred and divided into I (acute rejection, n=16) and II (stable KTX, no rejection during the first year, at least, n=34). FNAB were done on the first day of acute rejection in I and on day 7 post-KTX in II. Every episode of rejection was confirmed by a classical biopsy and they occurred during the first two weeks post-surgery. FNAB samples were diluted into a  $5 \times 10^4$  cells/200 $\mu$ l concentration and incubated for 48h with 10U/ml of rIL-2 (Boheringer) and 10% of autologous serum. At the end, culture supernatants were collected and kept at -70°C. IFN- $\alpha$  was measured by ELISA from R&D. Statistics by Kruskal-Wallis ANOVA. Every patient gave his informed consent.

We did not find any significant difference on comparing the demographic data of donor-recipient pairs from I versus II, neither blood CsA levels were different. Among I, we measured  $212.3 \pm 216.6$  pg/ml (lower quartile 105 and upper 178); among II, we measured  $75.1 \pm 14.4$  pg/ml (lower quartile 62.4 and quartile 87); I versus II,  $P < 0.0001$ . Empirically we set as cut-off a value of IFN- $\alpha$  = 100 pg/ml, resulting in a sensitivity 76.9%, specificity 100%, positive predictive value for rejection 100% and negative predictive value 94.1%.

Our study shows that IFN- $\alpha$  synthesis by cultures of FNAB samples rises significantly with acute rejection in KTX. These results, together with those we found for IL-18 production by FNAB cultures, surmise that IFN- $\alpha$  with IL-18 may constitute one of the main determinants for T helper 1 deviation substituting for IL-12, which we did not find to be different when comparing stable versus acute rejection.

## La supervivencia a largo plazo del órgano injertado se asocia a la presencia de células senescentes

Jiménez, R. (1); Pérez, R. (2); Carracedo, J. (1); del Castillo, D. (2); Aljama, P. (2); Ramírez, R. (1)

(1) Unidad de Investigación., Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. (2) Servicio de Nefrología

El trasplante induce activación reiterada de las células inmunocompetentes. Las células inmunocompetentes activadas de forma sostenida se hacen senescentes cambian su fenotipo y su genotipo.

El objetivo del presente estudio es estudiar la aparición de células senescentes en enfermos trasplantados de riñón con más de 5 años de evolución y buena aceptación del órgano injertado.

El estudio se realizó en linfocitos de 13 pacientes trasplantados de riñón con menos de 5 años de evolución y 15 pacientes con más de 5 años de evolución, ambos grupos presentaban función normal del injerto. Se analizaron características de senescencia celular como son: expresión de CD28 por inmunofluorescencia directa y longitud de telómero (Flow-FISH).

Los resultados muestran que linfocitos de pacientes con de cinco años de evolución presentan un aumento de linfocitos con baja expresión de CD28 con respecto a pacientes de menos de cinco años de evolución. Además este aumento de la población de linfocitos con baja expresión de CD28 se asocia con otras características de senescencia celular como es el acortamiento del telómero.

Pacientes	Telómero (kMESF)	%Expresión linfocitos senescentes
<5 años	9,4 ± 0,7	27 ± 3
>5 años	7 ± 0,5*	38 ± 4*

\*p<0,05 vs < 5 años

Nuestros resultados demuestran que enfermos de más de cinco años de evolución y función normal del injerto presentan un alto porcentaje de linfocitos con baja expresión de CD28 con características de senescencia celular.

## Utilidad de la cirugía laparoscópica en el paciente con insuficiencia renal crónica

Alcaraz Asensio, A; Rosales, A; Guirado Perich, L; Garra Moncau, N; Díaz Gómez, JM; García Trabanino, R; Ortiz Herbener, F; Sainz Beltrán, Z; Doñate Cubells, T; Solà Puigjaner, R

Unidad de Trasplante Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain.

**Introducción** La cirugía laparoscópica es una técnica mínimamente invasiva con la que se pueden realizar casi las mismas intervenciones que con cirugía abierta. En el paciente con insuficiencia renal crónica la laparoscopia tiene diversas utilidades como son la nefrectomía simple por tumor renal, la nefrectomía del donante vivo para trasplante, la marsupialización de linfocitos, la colocación de catéteres para diálisis peritoneal, etc. Las ventajas que presenta la técnica son diversas: a-Menor agresión quirúrgica b-Baja morbilidad c-Disminución de la aparición de adherencias quirúrgicas posteriores d-Acortamiento de la estancia hospitalaria.

**Material y métodos** Describimos los resultados de nuestro programa de cirugía laparoscópica en intervenciones realizadas en nuestro centro entre diciembre de 1999 y mayo de 2002 en pacientes con insuficiencia renal crónica. Corresponden a 26 pacientes, siendo 5 nefrectomías por tumor, 6 nefrectomías de donante vivo para trasplante renal, 4 marsupializaciones de linfocitos y 15 colocaciones de catéter peritoneal para diálisis.

**Resultados** La cirugía fue considerada como exitosa en todos los casos menos uno (marsupialización de un linfocito técnicamente inaccesible). Los 5 tumores renales en pacientes con IRC fueron extirpados con éxito. Los 2 donantes para trasplante fueron dados de alta a los 3 días de la cirugía y los trasplantes evolucionaron sin problemas. 3 de las 4 marsupializaciones consiguieron su objetivo y los 15 catéteres peritoneales implantados con ayuda de esta técnica funcionaron correctamente. Ningún caso requirió de cambio a cirugía abierta ni reintervención quirúrgica. Un caso de nefrectomía por tumor precisó de transfusión sanguínea y como complicaciones quirúrgicas se detectó una infección de la herida y una eventración.

**Conclusiones** La cirugía laparoscópica es una opción a tener en cuenta en el paciente con insuficiencia renal crónica con problemática susceptible de ser tratada mediante dicha técnica. Su elevado índice de éxito asociado a su menor agresividad, morbilidad y estancia hospitalaria la convierten en una de las técnicas con más futuro en el campo de la cirugía uronofrológica.

## INFLUENCIA DE LA NEFRECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN LA REPERFUSIÓN Y FUNCIÓN DEL INJERTO TRAS TRASPLANTE RENAL CON DONANTE VIVO EXPERIMENTAL.

Burgos F.J.; Pascual J.; Briones G.; Cuevas B.; Villafruela J.; Correa C.; García B.; Gómez V.  
Servicio de Urología, Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

**OBJETIVO:** Analizar comparativamente la influencia de la técnica de nefrectomía, abierta o laparoscópica, en el síndrome isquemia-reperfusión y la función del injerto tras el trasplante renal (TR).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** 22 cerdos han sido sometidos a nefrectomía y autoTR: 15 por vía abierta (NAB) y 7 laparoscópica (NLAP). El día 0 se practica nefrectomía izquierda con medición del flujo sanguíneo renal (FSR), mediante un medidor electromagnético en la arteria renal, así como las velocidades de perfusión y el índice de resistencia (IR) mediante eco-doppler. El riñón se perfunde con Eurocollins a 4°C, preservándose 24 horas. El día 1 se practica nefrectomía derecha y autoTR midiendo el FSR en los primeros 60 minutos de la reperfusión. Los días 1,3,5 y 7 se evalúa la función renal.

**RESULTADOS:** El FSR fue significativamente menor durante la NLAP (70 ml/s) que con la NAB (260 ml/s) ( $p < 0.05$ ). Esta reducción se correlaciona con la disminución de las velocidades de perfusión y el incremento del IR inducidos por el neumoperitoneo y evaluados con eco-doppler. El FSR tras la reperfusión fue menor para el grupo de NLAP que para el NAB: 60 vs 180, 50 vs 140, 100 vs 250, 150 vs 350 y 160 vs 400 ml/s a los 1, 5, 10, 30 y 60 minutos postreperfusión respectivamente. El descenso de la creatinina postTR fue más lento en el grupo de NLAP que en el de NAB: 2 vs 1,3; 1,8 vs 1,2; 1,6 vs 1,0 y 1,4 vs 0,8 mg/dl a los 1, 3, 5 y 7 días respectivamente.

**CONCLUSIONES:** La NLAP condiciona una disminución del FSR durante la extracción respecto a la NAB, lo que determina una mayor severidad del síndrome isquemia-reperfusión y un descenso más lento de la creatinina en la primera semana del postTR.

## Estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas en trasplantados renales con insuficiencia renal severa: Nankivell, MDRD y Cockcroft-Gault

Rodrigo, E.; Fernández-Fresnedo, G.; Ruiz, J.C.; Piñera, C.; Heras, M.; Martín de Francisco, A.L.; Sanz de Castro, S.; González-Cotruello, J.; Zubimendi, J.A.; Arias, M.  
Nefrología, H. Valdecilla, Santander, Spain.

El uso de fórmulas que incluyen la creatinina plasmática y diversas variables permite una estimación práctica y precisa del filtrado glomerular (FG) en los pacientes con insuficiencia renal. Aunque la clásica fórmula de Cockcroft-Gault (CG) sigue siendo ampliamente utilizada, en los últimos años se han desarrollado nuevas ecuaciones, como la derivada del estudio MDRD o la desarrollada por Nankivell para trasplantados renales, con la intención de determinar con mayor precisión el FG. Sin embargo, la precisión de estas ecuaciones no se ha demostrado en todos los grupos de pacientes. El propósito de este estudio es conocer la fórmula más adecuada para estimar el FG en una población de trasplantados renales con insuficiencia renal severa.

Analizamos 925 determinaciones en sangre y orina obtenidas de 125 trasplantados renales de cadáver con FG menor de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. El FG se calculó a partir del aclaramiento medio de urea y creatinina corregido por la superficie corporal. Los pacientes fueron instruidos para la recogida precisa de la orina y sólo se seleccionaron las muestras con una adecuada excreción

de creatinina en relación al peso. Se estimó el FG según las ecuaciones de CG, Nankivell y MDRD.

Las tres ecuaciones se correlacionaron significativamente con el FG: CG  $r = 0.698$ ,  $p = 0.000$ ; Nankivell  $r = 0.685$ ,  $p = 0.000$ ; MDRD  $r = 0.741$ ,  $p = 0.000$ . El FG medio fue  $22 \pm 5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Según el método de Blant-Altman, la ecuación MDRD infraestimaba ligeramente el FG ( $-1.6 \pm 4.4$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p = 0.000$ ), mientras que las ecuaciones de CG ( $7.3 \pm 6.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p = 0.000$ ) y Nankivell ( $8 \pm 9.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p = 0.000$ ) sobreestimaban en mayor grado el FG.

En los trasplantados renales con insuficiencia renal severa la ecuación derivada del estudio MDRD estima mejor el FG que las otras fórmulas analizadas.

## TRATAMIENTO Y RESULTADOS DEL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN TRASPLANTADOS RENALES

M<sup>a</sup> J. Soler, J.M<sup>a</sup> Puig, M. Mir, J. Lloveras, S. Serrano\*, S. Boluda\*, C. de Pedro\*\*, A. Salar\*\*. S. de Nefrología. \* S. de A. Patológica. \*\*S. de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona.

**OBJETIVO:** Estudio retrospectivo de la incidencia de SLPT, respuesta al tratamiento, supervivencia del enfermo y del injerto. **METODO:** Entre Enero de 1980 y Agosto del 2002 se han realizado 503 trasplantes renales (TR). La incidencia de SLPT post TR es de 1,78% (9/503). Tres mujeres (33%) y seis hombres (66%). Edad media de 41a (21 a 65). Clasificados en 3 grupos según el tipo de SLPT: 1 lesión precoz, 1 linfoma polimórfico y 7 monomórficos (5 no Hodgkin (LN-H), 1 Hodgkin (LH), y 1 L. de Burkitt (LB). El tiempo medio desde el TR hasta el diagnóstico es de 79m. (4 a 138 m.). El 22% (2/9) son de aparición precoz (<1 año post TR). VHC positivo en 2 pacientes (22%). Infección por CMV en 22% (2/9). El virus de Epstein-Barr (VEB) tumoral, mediante técnica de PCR o Hibridación "in situ", positivo en todos los enfermos excepto en 2: el LB y el LN-H folicular. El tratamiento (TT) se individualizó según las características del SLPT: reducción de la inmunosupresión con TT quirúrgico y/o quimioterapia y/o aciclovir y/o anti CD-20 y/o radioterapia. **RESULTADOS:** Remisión completa en 8 casos (89%), todos vivos actualmente. Recidiva en uno de ellos. Pérdida del injerto en dos pacientes: a los 44 y 36m. Exitus al mes del diagnóstico de la paciente con LB alta agresividad. Las complicaciones post tratamiento fueron: 1 neumonía por neumocistis carinii y 1 insuficiencia cardiaca secundaria a la adriamicina (FE 33%). **CONCLUSIONES:** La incidencia de SLPT en nuestro centro es del 1,78%, similar al descrito en la literatura. La supervivencia de los pacientes con SLPT es de un 89% y la supervivencia del injerto de un 67%. Tratamiento individualizado según la extensión, histología y localización del SLPT.

## Prevalencia de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) después del trasplante de riñón-páncreas (TRP)

Näf Cortes, S (1); Ricart, MJ (2); Recasens, M (1); Esmatjes, E (1); Astudillo, E (3); Fernández-Cruz, L (3)

(1) Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, Spain (3) S. Cirugía biliar-pancreática, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

**Introducción** El TRP es la mejor opción de tratamiento para un grupo de pacientes con DM1 e insuficiencia renal. No obstante, muchos de ellos son portadores en mayor o menor grado de una macroangiopatía pre-Tx, lo cual puede contribuir al desarrollo o progresión de eventos macrovasculares después del mismo.

**Objetivo** Determinar la prevalencia de eventos macrovasculares después del TRP en nuestra serie de trasplantados.

**Material y métodos** Se estudian 146 pacientes (TRP entre Feb.83- Sept.01), 96 hombres y 50 mujeres, con una edad de 37±6 años, evolución de la DM 24±7 años y tiempo en diálisis 18±15 meses. Como inmunosupresión de inducción, excepto 2 casos, recibieron una cuádruple terapia. Todos los pacientes presentaron ambos injertos funcionantes durante más de 1 año, con un periodo de seguimiento de 5±3 años. De ellos, 29 (20%) ya habían presentado 36 eventos pre-Tx (4 AVC, 24 claudicación intermitente (CI), 1 IAM, 7 amputaciones menores). Resultados: Después del TRP se diagnosticaron 99 eventos vasculares en 63 pacientes. Dichos eventos fueron: 5 AVC, 51 CI, 9 angor, 8 IAM, y 26 amputaciones (19 menores y 7 mayores). De los 29 pacientes con complicaciones pre-TRP, 25 presentaron nuevos eventos post-Tx. Por el contrario en 4 pacientes desapareció la sintomatología de CI que presentaban previamente. De los 117 sin sintomatología pre-TRP, 79 permanecen asintomáticos a lo largo del seguimiento y 38 presentaron alguna complicación.

**Conclusiones** La prevalencia de eventos vasculares no es despreciable después del TRP, fundamentalmente en aquellos pacientes que ya habían presentado alguno antes del Tx. Por ello, a lo largo del seguimiento post-Tx se debería realizar un estricto control de los factores de riesgo asociados a la enfermedad vascular, así como una vigilancia de las lesiones en EEII que puedan derivar en amputaciones.



## El drenaje venoso portal de injertos de páncreas impide la hiperinsulinemia en contra de la técnica de drenaje venoso a la circulación sistémica

Petersen, P. (1); Knubben, K. (1); Overkamp, D. (2); Dietrich, K. (1); Viebahn, R. (1); Becker, H.D. (1)  
(1) Clínica de Cirugía General y Trasplante, Universidad de Tuebingen, Alemania. (2) Clínica de Medicina Interna IV (Endocrinología), Universidad de Tuebingen, Alemania.

**Objetivo** Comparación de la función endocrina de los trasplantes de páncreas en relación al drenaje de la secreción endocrina.

**Pacientes y métodos** 31 trasplantes de páncreas y riñón simultáneos, de ellos 18 con drenaje venoso portal (PD) y 13 con drenaje venoso a la circulación sistémica (SD), todos con función estable y sin necesidad de inyección de insulina (creatinina PD: 1.3 mg/dl; SD: 1.4 mg/dl). Las concentraciones de glucosa, insulina, péptido C, hemoglobina glicosilada, triglicéridos y colesterolina fueron determinadas en ayunas en las visitas ambulatorias.

**Resultados** El tiempo promedio de observación postoperatoria en el grupo SD fue de 54.5 meses, para el grupo PD de 23 meses debido a la posterior introducción del método. Los valores de glucosa en ayunas fueron los mismos en ambos grupos (PD: 85.8±0.96 mg/dl; SD: 83.17±1.66) mientras que en los pacientes con drenaje venoso a la circulación sistémica la hemoglobina glicosilada presentaba una tendencia hacia valores más elevados (PD: 5.1±0.13%; SD: 5.5±0.14%. p<0.053).

Las mayores diferencias se observaron para la insulina en ayunas con una gran significancia estadística (PD: 63.0±5.3; SD: 150.3±34.4; p<0.0006), así como la relación insulina/péptido C (PD: 0.06±0.004; SD: 0.11±0.02). Para la concentración del péptido C, las diferencias fueron menos significativas (PD: 1085.3±67.9; SD: 1602.3±409.8; p<0.06). Los valores de triglicéridos y colesterolina fueron calculados en 14 pacientes del grupo PD y en 8 pacientes del grupo SD, los cuales no tomaban antilipídicos.

Estos presentaron una tendencia hacia valores elevados en el grupo SD, aunque sin significancia estadística (triglicéridos PD: 136.1±12.5 mg/dl; SD: 160.36±23.2 mg/dl; colesterolina PD: 199.0±11.1, SD: 220.2±10.0 mg/dl).

**Conclusion** En contra de la técnica de drenaje venoso a la circulación sistémica, la cual causa una importante hiperinsulinemia, con el drenaje venoso portal se obtienen valores de insulina fisiológicos, lo que justifica la introducción de

## Tratamiento de inducción con Simulect y Sandimmun Neoral con monitorización de Ciclosporina (CsA) C2 en el trasplante de riñón y páncreas (TRP). Resultados a 1 año de un estudio prospectivo

Ricart, MJ (1); Oppenheimer, F (1); Esmatjes, E (2); Astudillo, E (3); Fernández-Cruz, L (3)  
(1) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) S. Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (3) S. Cirugía biliar-pancreática, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

**Objetivo** Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento de inducción con Simulect y CsA con monitorización de niveles de C2, junto a MMF y corticoides en los receptores de un TRP.

**Material y métodos** Se estudian 10 pacientes con TRP consecutivo (abril-sept. 2001), con una edad de 38±8 años, tiempo de evolución de la diabetes de 26±9 años y tiempo en diálisis de 25±11 meses. Se analiza la incidencia de rechazo agudo, así como dosis de CsA, niveles de C2 y C0 y función de los injertos a lo largo del 1º año del Tx.

**Resultados** Todos los injertos fueron funcionantes de inmediato y presentan una función correcta a los 12 meses del Tx. Dos pacientes (20%) presentaron un rechazo agudo corticosensible (a los 1 y 5 meses). Los valores medios de C2 y C0 (ng/ml) fueron de 1380±453 y 440±244 a 1 mes, de 1085±328 y 418±85 a 3 meses, de 1192±287 y 330±91 a 6 meses y 881±296 y 242±83 a 12 meses del TRP respectivamente. La dosis media de CsA (mgr/día) administrada fue de 600±125, 463±123, 388±65 y 290±91 a los 1, 3, 6 y 12 meses del TRP respectivamente. Solo en 1 caso fue preciso reducir la dosis de CsA por nefrotoxicidad.

**Conclusiones** El tratamiento de inducción con Simulect y CsA con monitorización de C2 ha resultado eficaz frente a la prevención del rechazo agudo. Las dosis de CsA para alcanzar niveles óptimos de C2 son más elevadas que cuando se monitoriza C0. Apesar de ello no se ha detectado una mayor incidencia de toxicidad por el fármaco, ya que tanto la función renal como la pancreática se han mantenido estables a lo largo del seguimiento.

## Resultados de un programa de trasplante intestinal pediátrico en España

López Santamaría, M (1); Gamez Arance, M (1); Murcia Zorita, J (1); Leal, N (1); Hernandez, F (1); Tovar, J (1); Prieto, G (2); Molina, M (2); Sarriá, J (2); Frauca, E (3); Jara Vega, P (3); De Vicente, E (4); Quijano, Y (4); Nuño, J (4)

(1) Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. (2) Servicio Gastroenterología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain (3) Servicio Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain (4) Departamento de Cirugía, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

**Antecedentes** Más de 2/3 de todos los trasplantes intestinales (TI) realizados en el mundo lo han sido en enfermos en edad inferior a 18 años. Aunque no sea un procedimiento exclusivo de la pediatría, es en este ámbito donde el TI tiene mayor interés.

**Objetivo:** mostrar y analizar los resultados de un programa de TI pediátrico en España tras 5 años de funcionamiento.

**Enfermos** De 33 niños evaluados desde 1997 como potenciales candidatos, 17 fueron incluidos en lista para TI y constituyen el material de este estudio. La principal causa de fallo intestinal (FI) fué el síndrome de intestino corto (n=12), seguido de trastornos de la motilidad intestinal en 3 y trastornos congénitos del epitelio intestinal TCEI en 2. Al ser incluidos en lista para TI la mediana de edad fué de 0,9 años (rango 0,4a - 17a), y la correspondiente a peso de 6,4 Kg (rango (4,0Kg - 29,3 Kg). Nueve niños fueron incluidos para trasplante hepatointestinal (THI), 6 para trasplante de intestino aislado (TIA) y 2 para multivisceral (TMV). Las indicaciones de TI fueron fibrosis hepática severa/cirrosis en 10, fibrosis hepática en evolución en 4 (para evitar un posterior THI), pérdida de accesos venosos profundos en 1, diarrea intratable en niña con TCEI en 1 y mala calidad de vida asociado a otros problemas en una niña con pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica. Todos los niños a excepción de los 2 con TCEI sufrieron una mediana de 3 intervenciones previas sobre cavidad abdominal (rango 1 - 7).

**Resultados** 4 niños fallecieron en lista para THI tras una espera de 325 días de mediana (19 - 581 d). Ocho permanecen en lista para trasplante (mediana en lista 139 días, rango 30 - 778), de los cuales 2 fueron cambiados de candidatos a TIA a THI por progresión de la hepatopatía, y 5 fueron trasplantados (3THI, 2 THA; mediana de espera en lista: 352 días, rango 66 - 732). Cuatro de los 5 niños trasplantados consiguieron autonomía digestiva completa tras el TI, aunque uno falleció posteriormente por un problema no relacionado con el procedimiento (hemorragia tras biopsia hepática). En un caso de TIA hubo de practicarse enterectomía por rechazo intratable y otra niña sufrió un trastorno linfoproliferativo (linfoma cels B) a los 9 meses del trasplante.

**Conclusiones** El TI es una opción viable en nuestro país para determinados niños con FI. Los principales problemas son de tipo inmunológico (rechazo, trastornos linfoproliferativos). Un factor limitante en España es la escasa disponibilidad de donantes para el candidato a THI de muy bajo peso. Se han propuesto diversas opciones, algunas ya usadas por nuestro grupo, que se discutirán en la exposición.

## Bacterial infections after intestine and multivisceral transplantation

Loinaz, C (1); Tzakis, A (2); Kato, T (2); Wepler, D (2); Nishida, S (2); Madariaga, J (2); Levi, D (2); Nery, JR (2); Viana, R (2); Mittal, N (2)

(1) Cirugía, Hospital '12 de Octubre', Madrid, Spain. (2) Liver-GI/Transplantation, University of Miami/ Jackson Memorial Hospital, Miami, USA

The frequency of bacterial infections (BI) in intestinal transplant (IT) patients is very high, sepsis being the leading cause of death after this procedure. We herein report our experience with major BI in our institution to ascertain the incidence, microbiological and clinical factors, risk factors and outcome.

**Materials and methods** 124 patients that received 135 grafts were included (39 isolated intestine, 33 liver-intestine and 63 multivisceral), 72 children and 52 adults. Only major BI were considered, those associated with serious morbidity/mortality and requiring specific therapy. Patient data were retrieved from the Hospital and Transplant Unit computerized databases, flow-charts and medical records.

**Results** 92.7% patients showed BI. There were 327 episodes, representing 2.6 episodes/ patient (2.8/patients with infection): 193 episodes of bacteremia (1.7/patient with BI) (29.5% due to catheter related sepsis, 16.5% from abdominal source, 5.7% from respiratory origin and 4.1% from the wound), 46 respiratory infections, 33 cases of intraabdominal abscesses or infected fluid collections, 8 diffuse peritonitis, 34 wound infections and other miscellaneous pictures (empyema, soft tissue infections, cholangitis...). Median time of infection was 9 days after surgery and the mean  $22 \pm 3$  days, with 67.7% patients having at least one BI before the end of month 1. Infection was present in 76.2% of the 63 deceased patients. An infectious episode during month 1, a clinically manifested abdominal infection and a positive intraabdominal culture had a negative impact on patient survival.

**Conclusions** BI are very common and an early complication after IT. The high rate of bacteremia, line sepsis and abdominal and respiratory infections reflect the recipients conditions, with chronic line complications and a deteriorated state, and the effects of a prolonged abdominal visceral surgery.

## Apoptosis y necrosis celular asociada al trasplante experimental de intestino delgado: papel del óxido nítrico

Azuara García, D. (1); de Oca, J. (1); Sola, A. (2); Hotter, G. (2); Verdaguer, R. (3); Jaurrieta, E. (1)

(1) Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain. (2) Departamento de Bioanalítica Médica, Instituto de Investigaciones Biomédicas IIBB-CSIC, Barcelona, Spain (3) Servicio de Microbiología, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain.

**Introducción** El papel dual del óxido nítrico (NO) en el síndrome de isquemia-reperfusión continua siendo objeto de controversia. El objetivo de este estudio ha sido analizar el efecto del NO y del radical peroxinitrito sobre la apoptosis y la necrosis celular asociada al trasplante de intestino delgado.

**Métodos** Ratas Sprague-Dawley fueron sometidas a un trasplante heterotópico de intestino delgado con 3 horas de isquemia fría (solución UW) y 5 horas de reperfusión. Se establecieron los siguientes grupos de estudio: Grupo 1: trasplante; Grupo 2: trasplante + donante de NO (Espermina-NONOato); Grupo 3: trasplante + inhibidor de la síntesis de NO (L-NAME) y Grupo 4: trasplante + barredor del radical peroxinitrito (FeTMPyP). Estudiamos los cambios histológicos (clasificación de Park) y la translocación bacteriana en ganglios mesentéricos, hígado y bazo. Como parámetros de apoptosis celular valoramos la actividad de caspasa 3, el índice apoptótico en criptas intestinales y la fragmentación del DNA (TUNEL).

**Resultados** Los grupos 2 y 4 mostraron un menor daño histológico en comparación con los grupos 1 y 3 ( $p < 0,05$ ). La translocación bacteriana también fue significativamente menor en los grupos 2 y 4 respecto a los grupos 1 y 3 ( $p < 0,05$ ). Por su parte el grupo 2 mostró mayor nivel de actividad de caspasa 3 al compararlo con el grupo 1 (21.33 vs 14.88,  $p < 0,05$ ) con el grupo 3 (21.33 vs 16.29,  $p < 0,05$ ) y con el grupo 4 (21.33 vs 16.21,  $p < 0,05$ ). El grupo 2 también mostró un mayor índice apoptótico en criptas y mayor fragmentación del DNA respecto a los otros grupos del estudio.

**Conclusiones** El NO estimula la necrosis en este modelo de trasplante intestinal a través de la acción del radical peroxinitrito sin modificar la apoptosis. Sin embargo el NO administrado exógenamente previene la necrosis pero simultáneamente estimula la apoptosis celular.

## Trasplante aislado de intestino delgado en adultos. Primera experiencia nacional

Quijano Collazo, Y. (1); Vicente López, E. (1); Nuño Vázquez-Garza, J. (1); Lopez Hervas, P. (1); Lopez-Santamaria, M. (2); Marin-Gutzke, M. (3); Mirellis, E. (3); Gamez, M. (2); Murcia, J. (2); Zarzosa Hernandez, G. (1); Barcena Marugan, R. (1); García, M. (1); Ruiz Del Arbol,

(1) Unidad de trasplante hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain. (2) Unidad de trasplante hepatointestinal. Hospital infantil La Paz (3) Servicio de Cirugía Plástica. Hospital Ramon y Cajal

Sustanciales mejoras en la técnica quirúrgica, así como notables avances en la terapia inmunosupresora y anti-infecciosa han provocado que el trasplante intestinal sea en la actualidad una buena opción para pacientes con insuficiencia intestinal crónica e irreversible. Las indicaciones para la realización de este procedimiento en la población adulta son muy reducidas.

**Objetivo** Exponer el resultado obtenido con la primera experiencia nacional en el trasplante aislado de intestino delgado.

**Caso clínico** Paciente de 26 años afecta de poliposis adenomatosa familiar y tumoración de raíz mesentérica que englobaba todo el paquete entérico así como los vasos mesentéricos. Había sido intervenida en tres ocasiones previas para la resección cólica y en un intento de resección de la lesión tumoral así como de solucionar una perforación intestinal secundaria a la compresión del tumor, respectivamente. En este último gesto quirúrgico fue practicado un by-pass intestinal así como descompresión de la porción entérica afecta. Durante este periodo de tiempo, la paciente tuvo soporte de alimentación parenteral las 24 h. Del día. Tras 6 meses de ingreso hospitalario y debido a la persistencia de un cuadro séptico abdominal secundario al inadecuado drenaje del asa ciega creada, la paciente requirió una enterectomía total, resección de la casi totalidad del muñón rectal existente y duodenostoma en la tercera porción duodenal. Desde Diciembre del año 2001, la paciente se encontró en situación anentérica y con absoluta dependencia de soporte nutricional artificial. Cuatro semanas después de la resección total intestinal, a la enferma le fue implantada 2 expansores en cavidad peritoneal e infraaponeurótica, respectivamente con el objetivo de ampliar la capacidad de dicha cavidad y así poder acoger el nuevo injerto. El último paso quirúrgico realizado, fue el trasplante intestinal. El injerto utilizado fue compatible (compatibilidad mayor). El tiempo de isquemia fue de 6 horas y treinta minutos. La reconstrucción vascular realizada fue: Anastomosis entre arteria mesentérica superior del donante y la aorta del receptor, Anástomosis entre vena mesentérica superior del injerto y vena cava inferior. Una anastomosis duodenoyeyunal latero-lateral y una ileostomía definitiva completó el procedimiento quirúrgico. El procedimiento se realizó sin ningún tipo de incidencia quirúrgica y/ anestésica y tuvo una duración total de 5 horas y 45 minutos. La inmunosupresión efectuada se estableció mediante la administración de simulect, tacrólimus, azatioprina y esteroides. La evolución clínica post-operatoria fue satisfactoria, presentando como única complicación la presencia de un episodio de rechazo tratado con bolos de esteroides y elevación de la dosis de los fármacos

## USO DE ALTAS DOSIS DE CATECOLAMINAS EN DONANTES CARDIACOS Y APARICION DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

C Chamorro\*, JA Silva\*, J Segovia, MA Romera\*, S Serrano, L Alonso-Pulpón.  
Servicios de Medicina Intensiva\* y Trasplante cardiaco. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

**Objetivo:** La teórica relación entre catecolaminas (CAT) y disfunción miocárdica provoca frecuente retención, por parte de los equipos de trasplante cardiaco, a trasplantar órganos obtenidos de donantes a los que se ha administrado altas dosis de catecolaminas. Presentamos nuestra experiencia en donación cardiaca.

**Métodos:** Estudio prospectivo y descriptivo sobre donantes cardiacos desde 1996-2001. Se analizan datos demográficos, causa de muerte cerebral (MC) y en: 1) Donantes: Necesidad, tipo, dosis y tiempo administrado de CAT, en los periodos, previo a su MC y durante su mantenimiento como donantes 2) Receptores: Supervivencia, y en los fallecidos, causa de muerte. Se define como "altas dosis de catecolaminas", según los criterios de Stanford, el uso de Dopamina (DOP)  $>10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  y/o Noradrenalina (NA).

**Resultados:** 1) Donantes: Durante dicho periodo se valoraron 88 donantes de órganos, 31 (35%) de los cuales fueron donantes cardiacos, con edad de  $31\pm 11$  (rango 16-55), 20 varones y fallecidos por traumatismo craneoencefálico (16), hemorragia subaracnoidea (8), hemorragia intraparenquimatosa (5) y otras causas (2). Todos con ecocardiograma normal preextracción. Previamente a la MC, 16 necesitaron CAT (13 NA). Para el mantenimiento 27 (87%) recibieron altas dosis de CAT: 3 DOP ( $12\pm 1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  durante  $16\pm 5$  h), 17 NA ( $31\pm 18\mu\text{g}/\text{min}$  durante  $16\pm 9$  h), y 7 DOP + NA ( $7\pm 4\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ , durante  $8\pm 5$  h y  $19\pm 15\mu\text{g}/\text{min}$  durante  $17\pm 12$  h, respectivamente). 2) Supervivencia actual de receptores: de donantes con altas dosis CAT, 23 vivos, 4 fallecidos (3 durante el 1º mes, 1 por fallo primario injerto, 1 complicaciones quirúrgicas, 1 infección). De donantes sin altas dosis de CAT, 3 vivos y 1 fallecido por fracaso primario del injerto.

**Conclusiones:** No hemos encontrado un aumento de la incidencia de fallo primario del injerto en los trasplantados de corazón obtenidos de donantes manejados con altas dosis de catecolaminas.

## Síndrome de hipotensión, acidosis y vasodilatación en el postoperatorio del trasplante cardiaco. Incidencia, factores predisponentes y pronóstico

Paniagua, M.J.; Crespo, M.G.; Muñiz, J.; Vázquez, E.; Tabuyo, T.; Castro Orjales, M.; Fojón, S.; López Pérez, J.M.; Garrido, I.P.; Juffé, A.; Castro Beiras, A.

Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña, Spain.

**Introducción** El síndrome de hipotensión, acidosis y vasodilatación (HAV) en el postoperatorio del trasplante cardiaco (TC) es una complicación grave, de etiología multifactorial y alta mortalidad, habiéndose descrito en alguna serie del 33% al mes. La literatura es escasa y la etiopatogenia y pronóstico no son bien conocidos.

**Objetivo** Conocer incidencia y pronóstico de HAV post-TC en nuestro centro y posibles factores predisponentes.

**Métodos** Estudio retrospectivo de los TC consecutivos realizados en nuestro centro desde Dic/99 hasta Junio/02 (n=85). Se excluyeron los pacientes que fallecieron en quirófano y TC pediátricos. Definición HAV: TAs  $< 85$  mmHg) y  $\text{HCO}_3^- < 19$  mEq/l; habiéndose descartado shock cardiogénico y/o hipovolémico. Variables analizadas: 1) donante: sexo, edad, peso, talla, causa muerte, estancia-UCI, tiempo isquemia 2) receptor: edad, sexo, peso, talla, etiología cardiopatía, cirugía previa, tratamiento (tto) previo con amiodarona y/o betabloqueantes, RVP, tiempo lista espera, catecolaminas, ventilación mecánica y/o IABP pre-TC, tiempo-CEC, reintervención, politransfusión, creatinina, GOT, GPT y GGT pre-TC; tto inducción (OKT3/anti-CD25); tiempo de inicio post-TC; tiempo de tto-catecolaminas y mortalidad al mes.

**Resultados** En los 85 TC analizados hubo 11 HAV (13%), con tiempo de aparición entre 1 y 72 horas siendo en el 75% en la primera hora. El tiempo de tto-aminas fue entre 24-144 horas, controlándose en el 58% en  $< 48$ h. La mortalidad al mes fue del 18% (2/11) (IC 95%=2-57%) vs 8,1% (6/74) en pacientes con HAV vs no HAV  $p=0,275$ . Las variables que mostraron diferencias significativas en pacientes con y sin HAV fueron: Politransfusión post-TC: 55% vs 15%,  $p=0,007$ ; tiempo-CEC:  $143,3\pm 41,8$  vs  $124,3\pm 27,9$   $p=0,0053$ . El resto de las variables no mostraron diferencias significativas.

**Conclusiones** La incidencia de HAV en nuestra serie es del 13% con una mortalidad del 18% al mes. Se asocia a politransfusión y tiempo prolongado CEC.

## Activación del sistema neurohormonal en la insuficiencia cardiaca. Se normaliza después del trasplante cardiaco?

Elena Ferrer, Félix Pérez-Villa, Eulàlia Roig, Joaquim Pérez, José Ortiz, Josefina Orús, Ginés Sanz.

**Resumen y objetivos:** En pacientes con insuficiencia cardiaca, la activación neurohormonal tiene un importante papel en la progresión de la misma. Nuestro objetivo fue conocer la evolución de la activación neurohormonal tras el trasplante. **Métodos:** En 37 pacientes con insuficiencia cardiaca en lista para trasplante analizamos la activación del sistema neurohormonal mediante la determinación de niveles plasmáticos de angiotensina II, aldosterona, endotelina, factor natriurético atrial y adrenomedulina. Estas determinaciones se repitieron al primer, cuarto y doceavo mes del trasplante. Determinamos los niveles de noradrenalina y renina antes y un mes tras el trasplante. **Resultados:** Los valores obtenidos están representados a la tabla.

	Basal	1º mes	4º mes	1º año
ANF	122,2±19	66,5±9 (p=0.01)	49,3±3 (p<0.0005)	43.3±6 (p=0.01)
Adrenomedulina	404,5±46	450±67 (p=0.5)	388±47 (p=0.05)	122±28 (p=0.02)
Angiotensina II	85.05±3	37±6 (p=0.15)	22,5±4 (p=0.09)	17,8±5 (p=0.22)
Aldosterona	25,5±3	18.6±3	22,0±3	26,3±10
Endotelina	7,9±0,5	9,5±0,8	8,4±0,2	11±1
Noradrenalina	168,7±35	193±52	-	-
Renina	10,8±3	4±1	-	-

**Conclusiones:** En el primer año post-trasplante, no observamos reducciones significativas de los niveles de angiotensina II, aldosterona y endotelina, mientras sí se reducen significativamente los péptidos vasodilatadores (ANF, adrenomedulina). Este perfil neurohormonal podría contribuir a la aparición de patologías del post-trasplante, como hipertensión arterial, edemas o disfunción endotelial.

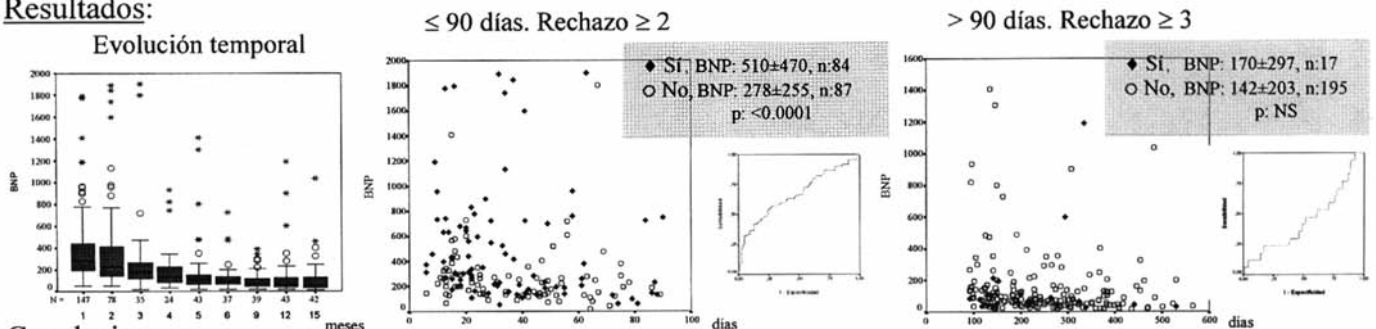
## EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS NIVELES DE BNP Y SU ASOCIACIÓN CON RECHAZO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDÍACO.

Almenar L, Arnau MA, Hervás I\*, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, Zorio E, Martínez-Ortiz L, Mateo A\*, Palencia M. Servicio de Cardiología y Medicina Nuclear\*. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Objetivo:** Evolución temporal del BNP en pacientes trasplantados y su relación con el grado de rechazo.

**Material y Método:** 71 pacientes sometidos a trasplante cardíaco (TC) entre enero1999 y enero2002. 87% varones, con edad media:53 años (rango15-65). Se realizó biopsia cardíaca mediante cateterismo derecho según protocolo (dos el primer mes, mensual hasta el 6º mes, 9º, 12º y 15º mes) y se determinó al mismo tiempo niveles de BNP. El grado de rechazo se definió según la clasificación de la ISHLT, considerando a efectos clínicos como rechazo tratable (RT), en los primeros 90 días  $\geq 2$ ; y posteriormente  $\geq 3$ .

**Resultados:**



**Conclusiones:**

1.-El BNP permanece elevado tras el TC, con un máximo en el 1º-2º mes, estabilizándose alrededor de 100 pg/ml a partir del 4º mes. 2.-Los niveles de BNP son discretamente mayores en los pacientes con RT, especialmente en los primeros 90 días, pero sin poder discriminativo para servir como guía a la biopsia.

### **Incidencia elevada de infecciones graves en receptores de trasplante cardíaco con inmunosupresión basada en tacrolimus**

J. Roberto Pereira, Javier Segovia, Pilar Ortiz, Beatriz Fuertes, José A. Fernández, Raúl Burgos, Luis A. Pulpón. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

**OBJETIVO:** Analizar la incidencia, severidad y factores asociados a infecciones mayores (IM) en receptores de trasplante cardíaco (TC) tratados con tacrolimus (FK).

**MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de receptores de TC en nuestro centro con FK. Comparación con los datos de una serie coetánea de pacientes con CyA

**RESULTADOS:** Treinta receptores de TC recibieron FK, 21 por protocolo electivo y 5 tras cambio de inmunosupresión por rechazo refractario a CyA, 4 por efectos adversos de CyA. El FK se asoció a azatioprina + prednisona en 21 casos, micofenolato mofetil + prednisona en 8 casos y prednisona en 1 caso. El seguimiento medio con FK fue de 33 meses. Diez pacientes (33%) presentaron IM entre 2 y 18 meses tras el TC. La incidencia en el grupo de CyA (n=84), con un seguimiento similar, fue de 12% (p<0.05 para la comparación). Los agentes causantes en el grupo FK fueron gérmenes oportunistas en 5 casos (Toxoplasma, CMV, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Nocardia y Aspergillus flavus), gérmenes convencionales en otros 3 (neumococo, estafilococo coagulasa negativo y Haemophilus) y sin aislamiento de germen en 2 casos. En 7 casos la infección fue pulmonar. La evolución fue favorable con tratamiento etiológico, salvo en una aspergilosis pulmonar, una tuberculosis meníngea y una sepsis bacteriana. Dentro del grupo FK, los pacientes con IM no habían tenido más incidencia de rechazo agudo, aunque en el mes anterior hubo episodios de rechazo grado IIIa en 4 pacientes (40%).

**CONCLUSIONES:** Los receptores de TC que reciben FK presentan un número importante de IM, frecuentemente pulmonares, con una mortalidad del 30%. Esto debe ser tenido en cuenta al valorar la instauración del tratamiento con FK.

### **Trimethoprim-Sulfamethoxazole for toxoplasmosis prophylaxis in heart transplantation**

Muñoz, P. (1); Rodríguez, C. (1); Arencibia, J. (2); Rivera, M. (1); Bouza, E. (1); Palomo, J. (3); Fernandez Yañez, J. (3)

(1) Departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

(2) Departamento de Medicina Interna, Hospital General de la Gran Canaria Dr. Juan Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

(3) Unidad de Trasplante Cardíaco, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

**Introduction** Toxoplasmosis is a highly transmissible and lethal disease in seronegative patients who receive heart transplantation (HT) from a seropositive donor (D+/R-, in terms of T. gondii IgG antibodies). In these high-risk patients, toxoplasmosis prophylaxis is performed with 25 mg of pyrimethamine for 6 weeks after surgery. The problem is that pyrimethamine does not provide effective prophylaxis against P. jiroveci (formerly P. carinii), so trimethoprim-sulfamethoxazole should be used simultaneously.

**Objectives** To determine whether a single tablet of trimethoprim-sulfamethoxazole (double-strength), 3 times each week, might be used as prophylaxis for toxoplasmosis in high-risk HT patients.

**Methods** From 1988-1993 standard prophylaxis was given. Since 1994: D+/R- patients received a single tablet of trimethoprim-sulfamethoxazole (double-strength), 3 times a week for 6 months. Close clinical and serological surveillance was performed.

**Results** Since 1988 a total of 315 heart transplant have been carried out in our institution; of these, 32 (10,15%) were D+/R-

for IgG toxoplasma antibodies. Twelve of them received pyrimethamine and seventeen trimethoprim-sulfamethoxazole. There was

only one seroconversion in the pyrimethamine group, but without clinically evident disease. There were no cases of seroconversion in any patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole, nor were there any cases of toxoplasmosis. Among the three patients

that did not receive prophylaxis, two developed toxoplasmosis and the other one died few days after transplantation of

## Características diferenciales del trasplante cardíaco en receptores mayores de 60 años

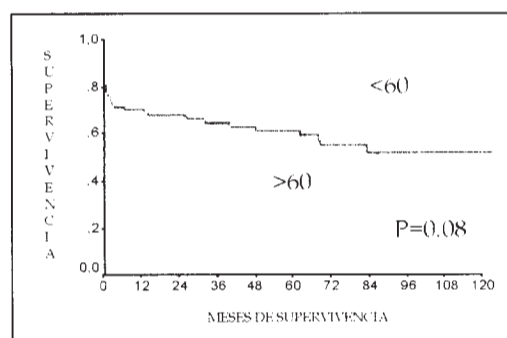
J. Roberto Peraira, Javier Segovia, Raquel Fuentes, Pilar Ortiz, Javier Ortigosa, Lorenzo Silva, Alfonso Cañas, Luis A. Pulpón. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**OBJETIVO:** Conocer la morbilidad y supervivencia a largo plazo del trasplante cardíaco (TC) en mayores de 60 años y compararlas con las observadas en los pacientes de menor edad.

**MÉTODOS:** De septiembre de 1984 a marzo de 2002 se han realizado 560 TC en nuestro centro. El 17% de receptores de TC eran mayores de 60 años; los mayores de 65 años eran el 3.6%.

**RESULTADOS:** Con un seguimiento medio de  $63 \pm 54$  meses, se obtuvieron estos resultados:

Grupos Edad (años)	A	B	C	P	
	<60	60-70	65-70	A-B	A-C
Nº pacientes	465	95	20		
% pac. con RA $\geq$ 3A	70	58	47	0.04	0.07
Nº epis. RA/pac	1.9	1.52	1.2	0.04	0.05
% pac. con i. bact.	30	30	8	NS	<0.01
% pac. con viriasis	18	9	9	0.03	NS
% pac. con micosis	2.4	6	8	NS	NS
Superv. 1 año (%)	77	70	58	0.12	0.10
Superv. 5 años (%)	68	63	39	NS	0.01



**CONCLUSIONES:** Los receptores de TC mayores de 60 años presentan menor incidencia de rechazo agudo e infecciones virales. La supervivencia a largo plazo sólo fue significativamente menor en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años.

## Aplicabilidad del trasplante hepático con donante vivo en pacientes adultos en nuestro medio

Rimola, A(2); Garcia-Valdecasas, JC (2); Fuster, J (2); Grande, L(2); Fondevila, C (2); Navasa, M (1); Fernandez, J (1); Cirera, I (1); Visa, J (2); Rodes, J (1)

(1) Servicio Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain. (2) Servicio Cirugía, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain.

El trasplante hepático con donante vivo (LDLT) es una alternativa crecientemente utilizada para paliar la escasez de donantes cadáveres. No obstante, su aplicabilidad no está bien definida.

**Objetivo** Exponer los resultados del proceso que conduce al LDLT en pacientes adultos en espera de trasplante hepático cadavérico en nuestro centro desde el momento en que éstos son informados de la posibilidad de LDLT.

**Pacientes** 112 pacientes adultos en lista de espera de trasplante hepático cadavérico (cirrosis en 66, cirrosis y hepatocarcinoma en 45, otras enfermedades en 4), con espera estimada > 6 meses, y considerados adecuados para LDLT.

**Métodos** **a)** fase 1: información a pacientes y familiares de la posibilidad de LDLT, ventajas y riesgos de LDLT y requisitos esenciales para ser donante vivo; **b)** fase 2: evaluación en profundidad de los potenciales donantes vivos identificados en la fase 1.

**Resultados** Tras la fase 1, se identificaron uno o varios donantes potenciales en 36 pacientes (31%), mientras que en los restantes

79 pacientes (69%) no se pudo identificar ningún donante por motivos relacionados con el receptor (n=49; 33 negativas por parte del paciente, 13 trasplantes cadavéricos en nuestro centro o en otro centro, 3 muertes durante esta fase) o con los potenciales donantes (n=30; negativa o no requisitos). Tras la fase 2, 16 pacientes recibieron un LDLT (44% de los 36 pacientes con potenciales donantes vivos, y 15% del total de la serie), en otros 16 no se pudo realizar LDLT por motivos relacionados con los receptores (n=9, especialmente por muerte o progresión tumoral) o con los potenciales donantes (n=7; no válidos o negativa final), y en los

3 pacientes restantes aún se está en el proceso de evaluación de sus donantes.

## Trasplante hepático en adultos de donante vivo. Experiencia en el Hospital Clínic de Barcelona

Bombuy, E.; Fuster, J.; Charco, R.; Fondevila, C.; Rodrigo-Laiz, G.; Ferrer, J.; Visa, J.; García-Valdecasas, J.C. Cirugía Hepática i Trasplantament. IMD., Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

**Introducción** El trasplante hepático de donante vivo en adultos (THDVa) es una alternativa frente a la escasez de órganos. Si bien permite eliminar factores negativos relacionados con el resultado del trasplante, existe una mayor complejidad técnica, haciendo esperables un mayor número de complicaciones. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados de nuestro programa de THDVa.

**Métodos** De marzo del 2000 a setiembre del 2002, se realizaron 24 THDVa. El procedimiento se realizó según técnica previamente descrita, utilizando el lóbulo hepático derecho.

**Resultados** Donantes: la edad media fue de 32 años  $\pm 9$  años. Complicaciones: 1 neumonía intrahospitalaria y 5 fístulas biliares (20,8%), 3 (12,5%) de ellas precisaron reintervención. La estancia media fue de 11 días  $\pm 8$  días. Receptores: la edad media fue de 51 años  $\pm 12$  años, la cirrosis hepática por VHC fue la indicación principal. La media de la relación peso inerto peso receptor fue 1,07  $\pm 0,2$ . La función hepática se restableció de forma inmediata. El tiempo medio de seguimiento fue de 11,9 meses, siendo la supervivencia 87,5% a los 2 años. Cuatro receptores fallecieron, dos por complicaciones de la cirrosis hepática tras recidiva del VHC. No hubo ningún retrasplante. Doce pacientes tuvieron complicaciones quirúrgicas postoperatorias (50%), el 83% de las cuales eran complicaciones relacionadas con la vía biliar. Un total de 9 pacientes debieron reintervenirse. En ningún caso las complicaciones quirúrgicas fueron causa de pérdida del injerto. La estancia hospitalaria fue de 44  $\pm 24$  días.

**Conclusiones** El aLDLT permite aumentar el número de trasplantes hepáticos, en nuestra experiencia en un 14%. Debido a la mayor complejidad técnica del procedimiento el número de complicaciones es elevado, estas a corto plazo no significan un riesgo para la pérdida del injerto. La probabilidad de supervivencia a los dos años fue del 87,5%.

## Biliary complications after adult living donor liver transplantation

Fondevila, C (1); Ghobrial, RM (1); Fuster, J (2); Bombuy, E (2); García-Valdecasas, JC (2); Busuttil, RW (1) (1) The Dumont-UCLA Transplant Center, UCLA School of Medicine, Los angeles, CA, USA. (2) Liver Transplant Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

**Objective** To evaluate the causes and outcomes of biliary complications occurring after adult living donor liver transplantation (ALDLT).

**Patients and methods** Forty six patients who underwent ALDLT between August 1999 and July 2002 at two institutions (one in Europe and one in US) were included in the study. Twenty seven were male (58.7%) and 19 female (41.3%) with mean age of 51  $\pm 11$  years (r:23-68). Mean follow was 14  $\pm 9$  months (CI 95%: 11-16). Graft to recipient body weight ratio was 1.23  $\pm 0.29$  (r:0.76-1.87). Intraoperative cholangiography was performed in all cases.

**Results** Duct to duct biliary reconstruction was performed in 25 patients (54.4%): 13 with single duct in the graft, 11 with double ducts and one with three ducts. T-tube was used in 19 patients. Roux en Y biliary enteric anastomosis were performed in 17 patients (36.9%): 3 with single ducts in the graft, 13 with double ducts and one with three ducts. In 4 patients with two ducts (8.7%) both techniques were used at the same time. Early bile duct complications occurred in 11 patients (23.9%) and consisted of leakage from the anastomotic site in 8 and from the cut surface of the liver in 3 cases. In 4 patients leaks were associated with T-tube capping or removal. Late complications occurred in 14 patients (30.4%) 6.7  $\pm 3.5$  months after transplantation and consisted of anastomotic strictures. Complications were neither related to the number of ducts anastomosed nor the type of biliary reconstruction. Overall two year patient survival was 83%. Only one graft was lost to HCV recurrence. In patients with early complications (11) surgical reintervention was required in 6 cases whereas late complications were managed by balloon dilatation.

**Conclusions** ALDLT is associated with a high rate of biliary complications. The long term effect on graft function is undetermined. Biliary complications represent a serious pitfall to ALDLT.



## Trasplante hepático de donante vivo: resultados en la explantación del donante en un programa interhospitalario de pacientes adultos y pediátricos

Vicente López, E. (1); Lopez-Santamaria, M. (2); Quijano Collazo, Y. (1); Gamez, M. (2); Nuño Vazquez-Garza, J. (1); Murcia, J. (2); Lopez Hervas, P. (1); Zarzosa Hernandez, G. (1); Barcena Marugan, R. (1); García, M. (1); Blesa, C. (1); Frauca, E. (2); Jaro, P. (2); Tovar, J.A. (2)

(1) Unidad de trasplante hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain. (2) Unidad de trasplante hepatointestinal. Hospital infantil La Paz

Un constante aumento del número de pacientes en espera de recibir un trasplante hepático ha facilitado el incremento de las consideradas técnicas alternativas. Entre ellas, el trasplante hepático de donante vivo (THDV) ocupa en la actualidad un lugar de privilegio.

**Objetivo** Valorar los resultados obtenidos en la explantación hepática del donante en un preliminar de un Programa cooperativo de trasplante hepático de donante vivo en pacientes adultos y pediátricos.

**Pacientes y métodos** 25 pacientes afectos de hepatopatías terminales requirieron trasplante hepático de donante vivo durante un periodo de tiempo transcurrido entre 1998 y 2002. Desde el año 2000 y en base al acuerdo de colaboración establecido entre los dos hospitales, todas las explantaciones se realizan en el Hospital Ramón y Cajal, habiéndose realizado 20 en este periodo de tiempo. (2000: 3, 2001: 5 y X/2002: 13). Estos 20 donantes fueron la base del estudio. En siete donantes el injerto explantado fué el lóbulo derecho hepático (segmentos V,VI,VII y VIII), en el resto de ellos fue el sector lateral izquierdo (segmentos II y III). El protocolo de estudio de los donantes fué similar, independientemente de que se tratase de un receptor adulto o pediátrico. La técnica quirúrgica de explantación del órgano del donante fue realizada por un mismo equipo quirúrgico formado por profesionales de ambos hospitales. El procedimiento se realizó sin exclusión vascular. La transección hepática fue efectuada con la ayuda del aspirador ultrasónico en 12 donantes. En los últimos 8 casos se utilizó únicamente para esta transección un 'floating ball'.

**Resultados** La morbilidad del procedimiento efectuado en los donantes fue: Derrame pleural (2 pacientes), eventración (1 paciente) y biloma (1 paciente) que obligó a un drenaje percutáneo bajo control ecográfico. El periodo de hospitalización fue de 9 días (5-17 días). 2 donantes requirieron transfusión de sangre heteróloga. A los otros 18 donantes se les administró sangre autóloga. El tiempo quirúrgico medio fue de 235 minutos; 185 minutos para las explantaciones del sector lateral izquierdo y 280 minutos en los casos en los que se reseca el lóbulo derecho. La recuperación física de los donantes fue total, sin ningún tipo de limitación, habiéndose reincorporado todos ellos a la actividad que realizaban antes del procedimiento.

**Conclusiones** El trasplante hepático de donante vivo representa en la actualidad un excelente procedimiento para pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hepáticas terminales. Los resultados preliminares obtenidos en nuestro Programa parecen confirmar que el riesgo quirúrgico de la explantación del órgano al donante puede minimizarse con una estricta valoración y selección del donante así

## Experiencia preliminar con el trasplante hepático de donante vivo en adultos y niños

Loinaz Seguro, C (1); Moreno, E (1); Meneu, JC (1); Abradelo, M (1); García, I (1); Moreno, A (1); Garfia, C (2); Manzanares, J (3); Jiménez, C (1); Gómez, R (1)

(1) Cirugía, Hospital '12 de Octubre', Madrid, Spain. (2) Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. (3)

El trasplante hepático con donante vivo (THDV) se está afianzando como una técnica cada vez más utilizada y con buenos resultados. Su utilización puede disminuir ostensiblemente la muerte en lista de espera, pero la seguridad del donante debe ser criterio fundamental de actuación.

**Objetivo** Evaluación inicial del programa de THDV implantado en 1995.

**Material y métodos** De 875 TH realizados desde 1986 en nuestro centro, hemos efectuado 12 THDV en 9 adultos ( $50 \pm 10,0$  años) y 3 niñas ( $1,9 \pm 1,1$  años). Todos los donantes ( $29,6 \pm 10,1$  años) estaban emparentados con los receptores: hij@ (6), hermano (3) y padre/madre (3).

**Resultados** Donantes: injerto de  $758,3 \pm 137,4$  g en LHD,  $525,3 \pm 97,1$  g en LHI y  $293,3 \pm 30,5$  g en SLI, con relación peso injerto/receptor de  $0,91 \pm 0,21$  (0,64-1,36) en adultos. Complicaciones (42%): fístula biliar en los 3 primeros casos, 2 derrames pleurales y 1 colección intraabdominal, en 5 donantes. Estancia media:  $16,9 \pm 15,2$  días, mediana de 12. Receptores: indicaciones en adultos: 4 VHC (+ enólica en 1), 1 VHB, 1 criptogénica, 1 enólica, 1 CBP y 1 retrasplante por colangiopatía. En niños: 2 atresia, 1 fibrosis hepática. Mortalidad 1/12 (primer caso) (8,3%), reTH 2/12 (16,6%) por trombosis arterial (TA) y disfunción del injerto, supervivencia actuarial de  $91,7 \pm 8,0$  % en pacientes y  $83,3 \pm 10,8$  % de injertos al año. Complicaciones: TA (2), sepsis por Acinetobacter, ictericia y hemorragia digestiva por 'small for size graft', fístula biliar tras retirada de tubo en T, vólvulo alrededor de tubo en T, colección intraabdominal.

**Conclusiones** Nuestra experiencia corrobora que el THDV en nuestro medio es posible con buenos resultados.

## Cambios en el flujo portal del injerto después de trasplante hepático en adultos de donante vivo. Pueden influenciar la función hepática postoperatoria?

Bombuy, E.; Fuster, J.; Charco, R.; Fondevila, C.; Rodrigo-Laiz, G.; Mans, E.; Visa, J.; García-Valdecasas, J.C.  
Cirugía Hepática i Trasplantament, IMD, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

**Introducción** En el trasplante hepático en adultos de donante vivo (THDVa) existe un aumento significativo del flujo portal en el injerto que puede afectar negativamente la función hepática postoperatoria. El objetivo de este estudio prospectivo es evaluar el efecto de los cambios hemodinámicos en el injerto.

**Métodos** En los 2 últimos años se han realizado 22 THDVa, utilizando como injerto el lóbulo hepático derecho. Se midieron los flujos de la vena porta derecha y de la arteria hepática derecha al inicio de la intervención en el donante y 1 hora después de la reperfusión en el receptor. La función hepática fue monitorizada mediante parámetros bioquímicos. La regeneración hepática se calculó mediante volumetría hepática por resonancia magnética a los 2 meses del trasplante. Se analizaron los cambios hemodinámicos y su relación con la función hepática inmediata y la regeneración hepática.

**Resultados** Se observó en todos los casos un aumento significativo del flujo portal en los receptores respecto al donante ( $495 \pm 91$  mL/min vs  $1855 \pm 608$  mL/min). La media del porcentaje del incremento fue  $281 \pm 125\%$ . No se observaron diferencias en los cambios hemodinámicos de los flujos de la arteria hepática. Tampoco se demostró correlación entre los cambios del flujo arterial y portal, ni en donantes ni en receptores. Un mayor incremento del flujo portal en el injerto se correlacionó positivamente con una normalización precoz del tiempo de protrombina y precoz regeneración hepática.

**Conclusiones** El incremento del flujo portal en el injerto tras THDVa no afecta la función hepática postoperatoria, si aseguramos un adecuado drenaje venoso hepático. Dichos incrementos podrían tener un efecto beneficioso para la función y la regeneración hepática.

## Potencial de donación de tejidos en un hospital universitario

Pont Castellana, T.; Gràcia Gozalo, RM.; Nieto Garcia, C.; Valdés Castiello, C.; Deulofeu Vilarnau, R.  
Direcció de Planificació i Avaluació de Trasplantaments, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

**Introducción** Catalunya y España tienen una de las mayores tasas de donación de órganos del mundo, siendo bien estudiados los índices de muerte encefálica y de potencial de donación de órganos por tipos de hospital, pero no está bien definido el índice de potencialidad de donación de tejidos (DT).

### Objetivos:

1. Definir la capacidad teórica de (DT).
2. Descripción de los factores hospitalarios que puedan tener impacto en la (DT).
3. Análisis de los motivos de pérdidas.

**Metodología** Estudio prospectivo, mediante protocolo estructurado de todos los éxitos acontecidos en el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona durante el periodo comprendido entre el 1 de Mayo del 2001 y el 31 de Mayo del 2002. Para ello se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes fallecidos en las primeras 6 horas del éxitus, descartándose como donantes los que presentaban alguna contraindicación médica, o bien en los que no podía obtener muestras sanguíneas para determinación serológica en dicho periodo.

**Resultados** Se incluyeron un total de 1960 éxitus de los cuales 1444 (73,6%) presentaron alguna contraindicación médica para la DT. La más frecuente fue la edad (>80 años) 41%, seguida de la sepsis 31,2%. Se evaluaron como posibles donantes de tejidos los 516 (26,3%) fallecidos restantes. 222 (65%) pacientes fueron descartados porque no se pudo obtener muestra sanguínea segura o por demora o falta de aviso en las 6 horas después del óbito. El porcentaje de negativas familiares fue del 40% (120). se obtuvieron un total de 174 donantes de córneas, de los cuales 18 (10%) fueron donantes multi-tisulares (huesos, piel).

**Conclusiones** En nuestro hospital la potencialidad de donación de tejidos se sitúa alrededor del 25%, pero solo el 30% de los donantes potenciales de tejidos llega ser donante real. El seguimiento de dicho protocolo ha permitido incrementar la DT en relación a los años anteriores, pero a pesar de los esfuerzos realizados en concienciar a las familias y al personal sanitario a

## Análisis de la detección y capacidad generadora de donantes de tejidos en asistolia en el Hospital Clínic de Barcelona

A. Ruiz; A. Vilarrodona; C. Cabrer; D. Paredes; E. Trias; A. Navarro; M. Manyalich.

**Objetivo** Análisis del número total de pacientes fallecidos en el Hospital Clínic de Barcelona desde 1999 a septiembre de 2002 y su catalogación dentro de las siguientes categorías: pacientes fallecidos en asistolia, posibles donantes y potenciales donantes, según los criterios de exclusión aplicados.

Análisis de los nuevos métodos de detección de donantes de tejidos en asistolia y su resultado.

**Material y métodos** Revisión retrospectiva del número total de pacientes fallecidos en el HCB de enero de 1999 a septiembre de 2002, analizando la detección de los que se consideraron, tras aplicar los criterios de exclusión, como posibles donantes de tejidos. Los métodos de detección empleados habían sido la visita asistencial en las unidades de cuidados intensivos, aviso de la unidad generadora, revisión del registro de los pacientes asistidos en el área de reanimación de urgencias, respuesta al busca-personas de reanimación cardiopulmonar en urgencias. Los nuevos fueron la visita asistencial a todas las unidades de hospitalización, aviso por el auxiliar técnico responsable del traslado del cuerpo al depósito de cadáveres, colaboración de la oficina funeraria ubicada en el hospital. El control de calidad de la detección se realizó mediante el análisis semanal del registro de los fallecimientos hospitalarios.

### Resultados

	1999	2000	2001	Ene-sep. 2002
Fallecimientos en asistolia			1866	1304
Posible donantes	1054	1150	1300 (69.67%)	875 (67.10%)
Detección posibles donantes	127 (12.05%)	548 (47.69%)	925 (71.15%)	764 (87.31%)
Potenciales donantes			586 (31.40%)	390 (28.15%)
Donantes reales	31	82	167 (28.15%)	144 (36.92%)

**Conclusión** La introducción de nuevos métodos de detección de posibles donantes de tejidos en asistolia ha permitido aumentar eficazmente la detección de los mismos y consecuentemente el número de donantes efectivos, que puede llegar a ser de

## CONTROL DE TEMPERATURA EN EL TRANSPORTE DE CORNEAS PARA TRASPLANTE.

Marc Net, Esteve Trias, Aurora Navarro, Angel Ruiz, Pablo Díaz, J. Ramón Fontenla, Martí Manyalich. Transplant Services Foundation. Banco de Tejido Ocular. Hospital Clínic de Barcelona.

**Objetivo y métodos:** Según estándares internacionales la córnea debe mantenerse en un rango de T<sup>a</sup> (2-8°C) para garantizar su viabilidad. Sin embargo, no existe un contenedor estándar para mantener dichas condiciones durante el transporte. Nuestro sistema de empaquetamiento es equiparable al utilizado por los bancos de nuestro entorno y dos bancos de referencia internacional. El objetivo es monitorizar la cadena de frío en el método habitual de transporte y optimizarlo con el objetivo de mantener el rango de T<sup>a</sup> adecuado durante un mínimo de 24h. **Método:** Se estudia el efecto de las siguientes variables: T<sup>a</sup> congelación del acumulador, volumen aire contenedor, posición tejido en contenedor y grosor pared contenedor. Se mantiene T<sup>a</sup> exterior constante a 20°C, y se controla T<sup>a</sup> de los congeladores en que se mantienen los acumuladores. Se monitoriza T<sup>a</sup> con un sensor electrónico diseñado para medir y registrar T<sup>a</sup> de forma continua pudiendo descargar la curva de T<sup>a</sup> en un PC mediante un software.

**Resultados:** Una T<sup>a</sup> de congelación de -40°C de los acumuladores de frío provoca una disminución brusca de la T<sup>a</sup> y no prolonga el tiempo de transporte. El punto más importante consiste en optimizar el aislamiento, en la posición del tejido y en disminuir el volumen de aire del interior del contenedor.

**Conclusiones:** Los sistemas actualmente utilizados paratransporte de tejido refrigerado no mantienen la t<sup>a</sup> en rangos adecuados durante el tiempo suficiente para su distribución. El nuevo sistema de empaquetamiento permite mantener la córnea entre 3 y 8 grados durante un tiempo mínimo de 24 horas.

## Control de calidad de 2721 trasplantes de corneas humanas procedentes del centro de análisis y conservación de corneas del banco de tejidos de la Región Toscana

Di Quirico, G. (1); Barahmandpour, S. (2); Ardis, S. (3); Marcucci, M. (3); Giannarini, C. (2)

(1) Coordinación de trasplantes, AZ. USL2 Lucca - Hospital de Lucca, Lucca, Italy. (2) Regione Toscana - Banca dei tessuti e cellule - Laboratorio di analisi e conservazione del tessuto corneale (USL2 Lucca-Hospital de Lucca) Italy.

(3) Az. USL2 Lucca. Italy

**Introducción** El análisis de la evolución clínica de los trasplantes de córneas es fundamental para mejorar nuestra actividad y modificar las modalidades de procesamiento y conservación de las córneas, en el caso en que sea necesario.

**Objetivos** El objetivo del trabajo es la revisión de los resultados obtenidos por los oftalmólogos de 50 hospitales italianos con los trasplantes de córneas humanas procesadas y examinadas en el Centro de Conservación del Tejido Corneal del Banco de Tejidos de la Región Toscana (Hospital de Lucca).

**Material y métodos** El Centro de Conservación de Tejido Corneal del Banco de Tejidos de la Toscana inició su actividad en 1997. En el período 1997-2002 del total de córneas examinadas 2.721 fueron trasplantadas en los diferentes hospitales italianos. Para determinar la idoneidad del tejido corneal se han utilizado los criterios de evaluación de la EEBA aplicando, además, otros criterios más selectivos. En los casos de conservación del tejido corneal en frío a +4°C el tiempo transcurrido desde la muerte del donante hasta la extracción corneal no superó en la mayoría de los casos 7 horas y de todas formas en ningún caso superó las 12 horas. En ausencia de mortalidad y/o de sufrimiento de las células endoteliales, la conservación en frío nunca se prolongó más de 7 días. En los casos de cultivo de córneas a +31°C el período osciló entre 14 y 20 días, mas otros 7 días como máximo de permanencia en el medio de conservación. El protocolo enviado a los hospitales trasplantadores de córneas preve la comunicación por parte de los oftalmólogos del número de trasplantes con evolución favorable, así como los casos de endoftalmitis post-trasplante y el número de fallos primarios del injerto y de otras complicaciones a corto, medio y largo plazo. Hemos analizado estos resultados.

**Resultados** El 90% de las queratoplastias penetrantes (PK) han tenido una evolución favorable y no ha habido casos de endoftalmitis post-trasplante.

**Conclusiones** En nuestra experiencia los métodos de procesamiento y conservación de córneas humanas de nuestro centro

## LA CRIOPRESERVACIÓN ATENÚA LA RESPUESTA ANTIGÉNICA DE LOS ALOINJERTOS ARTERIALES DE PEQUEÑO CALIBRE EN UN MODELO PORCINO

N. Solanes, M. Rigol, E. Khabiri, M. Castellà, J. Ramírez, M. Roqué, E. Agustí, E. Roig, F. Pérez-Villa, JL Pomar, G. Sanz, M. Heras. Hospital Clínic. Barcelona.

**Objetivo:** Evaluar la permeabilidad, los cambios morfométricos y el infiltrado inflamatorio de aloinjertos (AL) arteriales criopreservados (criop) con y sin ciclosporina A (ciclo), a los 3 meses de su implantación en un modelo porcino de trasplante de arterias femorales.

### Resultados:

Tipo de injertos	Permeabilidad	Estenosis luminal	Infiltrado inflamatorio
Autoinjerto fresco	5/5 (100%)	17,0 ± 15%	-
Autoinjerto criop	4/4 (100%)	35,0 ± 17,6%	-
AL fresco	0/6 (0%)	Ocluidos	Ocluidos
AL fresco (ciclo)	4/5 (80%)	29,3 ± 24%	++
AL criop	4/8 (50%)	36,9 ± 16,9%	+
AL criop (ciclo)	5/5 (100%)	56,2 ± 35,6%	+

Se detectó la presencia de un trombo organizado en la luz de todos los vasos ocluidos, e infiltrado inflamatorio en la pared arterial de todos los AL. De los AL tratados con ciclosporina, los AL criop presentaron, comparados con los AL frescos, un menor número de células inflamatorias aunque el porcentaje de estenosis luminal fue mayor. **Conclusiones:** A pesar de la terapia inmunosupresora y la presencia de hiperplasia de la íntima, la criopreservación aumenta las tasas de permeabilidad vascular y atenúa la respuesta antigénica de los aloinjertos arteriales de pequeño calibre.

## Morbimortalidad cardiovascular en trasplante renal

Díaz, JM; Sainz Z; Guirado LL; Picazo M; García-Camín R; Ortiz F; Solà R.

Unitat Trasplantament Renal, Servei de Nefrologia, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** En los últimos años hemos ido asistiendo a un aumento progresivo de la supervivencia del injerto renal, de tal manera que en nuestra serie la muerte con injerto funcionando es la primera causa de pérdida del mismo. La muerte de origen cardiovascular es la más frecuente y en este estudio proponemos estudiar los factores implicados en la morbi-mortalidad cardiovascular.

**Material y métodos:** Muestra de 233 trasplantados renales (TR) estables con injerto funcionando de más de 12 meses. Edad media de 51.7 años (DE: 13.7) con un tiempo de seguimiento desde el trasplante de 65 meses (DE: 48). 68% son hombres y 32% mujeres. La prevalencia de diabetes pre-TR fue del 7.2% y la de cardiopatía isquémica pre-TR del 6.2%. Se analizaron todos los factores de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** El 16 % de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular no fatal post-TR. La prevalencia de diabetes post-TR fue del 10.6% que sumada a la pre-TR hizo un total de diabéticos del 17.8%. La prevalencia de tabaquismo es del 13.5 %, siendo exfumadores el 46% de los pacientes no fumadores en la actualidad. Los factores implicados en tener un evento cardiovascular fueron: sexo masculino ( $p=0.004$ ), VHC+ ( $p=0.005$ ), creatinina ( $p<0.001$ ), nivel de proteinuria ( $p=0.002$ ), diabetes ( $p=0.041$ ) y el tiempo de tabaquismo ( $p=0.021$ ). El resto de parámetros analizados no alcanzaron la significación estadística (PA, lípidos, homocisteína, PCR, fibrinógeno, peso, edad, HbA1c)

**Conclusiones:** La prevalencia de eventos cardiovasculares no fatales a los 5 años de seguimiento del trasplante renal es del 16%.

El sexo, el VHC, el nivel de función renal y de proteinuria, la diabetes y el tabaquismo son los factores más implicados.

## Impacto del C2 Neoral entre 1700 y 2100 ng/ml, en la incidencia de rechazo agudo en trasplante renal

Orihuela, S; Curi, L; Gonzalez, F; Nuñez, N; Gonzalez, G; Nin, M.

Instituto de Nefrología y Urología, Montevideo, Uruguay.

**Introducción:** La ciclosporina (Csa) es aun, uno de los pilares de la mayor parte de los protocolos de inmunosupresión en trasplante renal, para prevenir el rechazo agudo (RA). En los últimos años se ha señalado la mejor relación entre el grado de exposición a la droga (AUC0-4) y la eficacia inmunosupresora. C2 parece ser el mejor punto para evaluar AUC0-4, y diversos autores señalan una menor incidencia de rechazo agudo, cuando se alcanzan precozmente niveles C2 de Neoral® mayores de 1500 ng/ml post-trasplante (1,2). En nuestra experiencia la incidencia de rechazo agudo en el primer mes post-trasplante, fue de 38% bajo triple terapia que incluía Neoral®, MMF y esteroides (3). Ello se asoció a una menor supervivencia del injerto a 4 años. Con el objetivo de investigar la validez del papel de C2 tanto en la incidencia de RA como de toxicidad, modificamos la dosis de Csa intentando lograr C2 entre 1700 y 2100 ng/ml durante el primer mes post-trasplante, manteniendo las mismas dosis de MMF y esteroides.

**Métodos:** Se analiza una población de 78 pacientes trasplantados entre enero 2000 y agosto 2001. Los primeros 46 fueron monitorizados con C0 (grupo I), manteniendo niveles entre 200 y 250 ng/ml. En los restantes 32 pacientes se monitorizó C2 y C0 (grupo II) a 48 hs, y al final de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semana. Se comparó entre ambos grupos las características, demográficas, tipo de donante, grado de incompatibilidad HLA AB DR, tiempo en diálisis e incidencia de HVC. En la evolución se comparó, incidencia de insuficiencia renal inicial (DGF), rechazo agudo (RA), toxicidad renal y hepática, así como función renal y supervivencia del injerto y el paciente. Se evaluó la dosis de Csa utilizada, y los niveles C0 y C2 en los mismos. Se definió DGF como el no descenso de la creatinina en las primeras 48 hs. RA se definió por criterios clínicos, y confirmado histológicamente si ello fue posible. Para análisis estadístico se utilizaron Test-t de Student, chi cuadrado, Kaplan Meyer y log rank test.

**Resultados:** No hubo diferencias en las características demográficas, mismatch HLA, tasa de retrasplantes, e incidencia de IRI entre ambos grupos. Los niveles valle de Csa en el grupo II fueron siempre mayores que el grupo I ( $p<0.01$  para cada intervalo). Los días de hospitalización y la incidencia de RA fue menor en el GII: 13 + 6 Vs 19 + 11 días ( $p<0.01$ ) y 12.1% Vs 46.7% ( $p<0.001$ ). Ambos grupos presentaron toxicidad hepática similar, no difiriendo en los niveles de TGO, TGP y GGT en los períodos considerados. La misma no se relacionó a la situación de portador de HVC. La dosis Cya fue mayor en los pacientes del grupo II: 8.5+0.9, 8.9+1.6, 8.9+2, 8+1.7, 7.1+2 Vs 7.2+1.5, 6.8+2.2, 6.4+2.7, 5.5+2.6, 5+2.4 ( $p<0.01$ ), al inicio, 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semana. La tasa de toxicidad renal fue baja 12.2 y 6.4% en grupo I y II respectivamente ( $p=NS$ ). La supervivencia a 6, 12 y 18 meses del paciente fue del 100% en ambos grupos, y del injerto: 100% en el GII y 97, 95 y 95% en el GI ( $p=NS$ ).

**Conclusiones:** La monitorización del nivel de C2 referido, se asoció en nuestra experiencia a una menor incidencia de RA,



---

## Pósters

Trasplante renal, **P1-P87**

Trasplante hepático, **P88-P171**

Trasplante cardíaco, **P172-P195**

Trasplante pulmonar, **P196-P201**

Trasplante de páncreas, **P202-P204**

Donación - coordinación - tejidos, **P205-P215**

Inmunología e histocompatibilidad, **P216-P218**

Xenotrasplante, **P219-P226**



SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT  
Barcelona, 2-5 de febrero de 2003

## MONITOREO DE NEORAL, EN TRASPLANTADOS RENALES ESTABLES CON C2, BUSCANDO NIVELES DE 600 NG/ML

C.Agost Carreño, R.Prats, M.F.Agost, M.Luciano, L.Marovelli., E.C. Maggiora  
Sanatorio Mitre - Buenos Aires – Argentina

El rango ideal de niveles sanguíneos de ciclosporina para el ajuste de las dosis de Neoral de acuerdo a la concentración de la segunda hora (C2) en los tx renales estables más allá del primero año es aún tema de discusión. Para evaluar si niveles de 600 ng/ml son adecuados para mantener la seguridad y eficacia de Neoral tomamos 25 pacientes trasplantados renales con función estable y evolución de 1 a 8 años monitoreados con C2 durante 3 meses, al menos una vez por mes. Trece fueron mujeres y 12 hombres con edad de:  $49,36 \pm 9,96$  años.

Todos recibían triple terapia en base a Neoral, esteroides a bajas dosis, 14 con MMF y 11 con azatioprina. Los valores basales de presión arterial (TA), creatinina sérica (Cr), ácido úrico (Au), colesterol total (Col tot), triglicéridos (Tg), dosis de Neoral y niveles de C2 fueron comparados con los resultados obtenidos a los tres meses, del cambio de dosis de Neoral. Se comprobó un descenso de Cr de  $1,74 \pm 0,54$  mg/dl a  $1,52 \pm 0,44$  mg/dl ( $p < 0,0001$ ), de Au de  $7,42 \pm 1,36$  mg/dl a  $6,56 \pm 1,39$  mg/dl ( $p < 0,0001$ ), Col tot de  $237 \pm 39$  mg/dl a  $215 \pm 35$  mg/dl ( $p = 0,0001$ ), Tg de  $172 \pm 64$  mg/dl a  $138 \pm 48$  mg/dl ( $p < 0,001$ ).

La dosis media basal de Neoral fue de  $3,73$  mg/kg/día y la final de  $2,67$  mg/kg/día ( $p < 0,0001$ ). Los niveles iniciales de C2 fueron de  $1045 \pm 202$  ng/ml pasando luego de la corrección a  $628 \pm 65$  ng/ml. Nuestros datos sugieren que en trasplantados renales estables, más allá del primer año, el uso de C2 es seguro cuando se ajustan los niveles aproximadamente a 600 ng/ml. El ajuste de dosis para estos valores de C2 trae beneficios para la función renal, los niveles de lípidos y el costo del tratamiento.

## Estudio prospectivo, multicéntrico, nacional, para valorar la viabilidad y beneficios de la retirada de esteroides en pacientes trasplantados renales, bajo un régimen basado Micofenolato Mofetil y Tacrolimus

Alarcón, A. (1); del Castillo, D. (2); Gentil, M.A. (3); Gómez Ullate, P(4); Capdevilla, L. (5); Romero, R. (6)  
(1) Nefrología, H. de Son Dureta, Spain. (2) Nefrología, H. Reina Sofía, Córdoba (3) Nefrología, H. Virgen del Rocío, Sevilla  
(4) Nefrología, H. de Cruces, Bilbao (5) Nefrología, H. Vall d'Hebron, Barcelona (6) Nefrología, H. Xeral Santiago, en nombre del grupo español del estudio MMF+FK

**Introducción** Con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de una estrategia de retirada progresiva de esteroides, en pacientes trasplantados renales con un régimen basado en MMF+Tacrolimus, se realizó un estudio prospectivo en 12 centros españoles.

**Resultados** Se incluyeron un total de 163 pacientes, edad media de  $45,7 \pm 11,8$  años, tratados inicialmente con MMF 2g/día y Tacrolimus con niveles valle objetivo de 5-15 ng/ml hasta el tercer mes y 5-8 ng/ml hasta 12° mes. La retirada definitiva de esteroides se realizó el día 90.

La supervivencia del paciente y del injerto fue del 98,8% y 97,5% respectivamente. El 48% de los pacientes retiró los esteroides de acuerdo al protocolo. La incidencia de rechazo agudo en la muestra total fue del 18%, ocurriendo el 14% durante los tres primeros meses y antes de la retirada de esteroides. Tras la retirada, no hubo diferencias en la incidencia de rechazo entre los grupos: 4% en el grupo que retiró los esteroides (grupo -ES), y 6% en el que no los retiraron (grupo +ES),  $p = 0,69$ . Sí hubo diferencias significativas entre los grupos en la función renal y en los valores de colesterol y glucosa (tabla), pero no en la presión arterial sistólica ni diastólica. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (12,9%), ITU (9,4%), Temblor (6%) y leucopenia (5,6%).

**Conclusiones** La combinación MMF+Tacrolimus permitió la retirada de esteroides de una forma eficaz y segura, en aproximadamente el 50% de los pacientes del estudio, con resultados muy favorables en términos de función renal y seguridad.

Resultados 12 meses post-tx	Grupo -ES	Grupo +ES	P
Aclaramiento de Cr (ml/min)	$78,9 \pm 22,7$	$67,8 \pm 31,2$	$P < 0,0001$
Creatinina sérica (mg/dL)	$1,3 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,7$	$p = 0,037$



## EL CT HELICOIDAL ES LA PRUEBA MÁS EFICAZ EN EL ESTUDIO VASCULAR DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL (TX RENAL) CON ALTO RIESGO DE ARTERIOESCLEROSIS Y CALCIFICACIONES ARTERIALES.

A Andrés, F Gragera, MP Cebrian, E González, A Ramos, Y Revilla, E Nuño, E Gutiérrez, O Leiva, R Díaz, E Morales, JM Morales, M Praga. Servicios de Nefrología y Radiodiagnóstico. H. 12 de Octubre. Madrid.

La relativización de la edad y los factores de riesgo cardiovascular como contraindicaciones para el Tx renal ha dado entrada en estos programas a pacientes con problemas para las anastomosis vasculares por la presencia de calcificaciones del sector aorto-iliaco. De las pruebas radiológicas para el estudio vascular, la arteriografía y la angioresonancia aprecian las estenosis pero no detectan el calcio vascular. La Rx simple de abdomen detecta el calcio pero de una manera imprecisa. El CT con contraste y posterior reconstrucción MIP es capaz de informarnos sobre la situación de los vasos arteriales y sus calcificaciones parietales. Desde diciembre de 1999 a marzo de 2003 hemos realizado 114 CT helicoidal a los candidatos del trasplante renal, que pertenecían a los siguientes grupos: diabéticos o con factores de riesgo de ateromatosis, mayores de 55 años, candidatos a 2º Tx y pacientes con calcificaciones vasculares en la Rx simple. Fueron excluidos para Tx 33p (29%) por calcificaciones universales, mientras que 81p (71%) tenían áreas libres de calcio en el sector iliaco. En 28p en lista de espera se intentó el Tx renal. En 25 de ellos (89%) se realizó la anastomosis en el lugar planificado por el CT y solo en 3 casos no fue posible realizar esta anastomosis por la presencia de calcio en las áreas indicada como libres en el CT. En 1 de estos casos el CT presentaba calcio en áreas donde 1 año antes no existían. En conclusión el CT helicoidal con contraste y posterior reconstrucción MIP, es un método muy exacto para hacer un mapa del calcio parietal del sector arterial iliaco. La indicación en pacientes candidatos a Tx con riesgos de calcificaciones nos permite: 1. Visualizar con gran exactitud las áreas libre de calcio para hacer las anastomosis arteriales. 2. Descartar para Tx a los pacientes con calcificaciones vasculares universales.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DEL VALSARTAN (VAL), UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARAII), EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) POST-TRASPLANTE RENAL (TxR)

A Andrés, E Morales, E González, JC Herrero, JM Morales, LM Ruilope, Hospital 12 de Octubre, en representación del grupo multicéntrico Internacional de estudio del Valsartan en el Trasplante Renal.

La HTA post-TxR se correlaciona con una peor supervivencia del injerto renal a largo plazo. El tratamiento hipotensor ideal para estos pacientes está aun por definir. En este sentido, los ARAII, pueden prevenir la nefropatía crónica del injerto, reduciendo la hiperfiltración glomerular. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia antihipertensiva y la seguridad del VAL, en pacientes con HTA post-TxR. Se seleccionaron, receptores de TxR de, al menos 6 meses de evolución, inmunosuprimidos con ciclosporina A (CSA), con función renal estable, que presentaban una Presión Arterial Sistólica (PAS) entre 140 y 165 mmHg o una Presión Arterial Diastólica (PAD) entre 90 y 105 mmHg, estando tratados con un hipotensor distinto a un IECA o un ARAII. El estudio fue multicéntrico, doble ciego y randomizado frente a un Placebo(PLA). Los receptores fueron randomizados a añadir a su tratamiento hipotensor basal 80mg/día de VAL o PLA. Se controló a los pacientes basalmente y a las 4 y 8 semanas de tratamiento. En la semana 4 si la PAS era >130mmHg o la PAD era >85 mmHg se añadía al tratamiento 80mg/día de furosemida en cualquiera de los grupos. Resultados:

	Valsartan (N=57)	Placebo (N=56)	P
Edad (años)	48±14	50±11	
PAS*/PAD* Basal	153±11/93±9	153±12/92±9	
PAS* semana 4 (mmHg)	141± 18	150±17	0.005
PAS* semana 8 (mmHg)	136±15	148± 15	<0.001
PAD* semana 4 (mmHg)	85±11	90±10	0.003
PAD* semana 8 (mmHg)	83.8±9	90.5±8	<0.001

Requirieron furosemida 24 del grupo VAL y 27 del PLA. La Creatinina Sérica y los niveles de CSA no variaron en la evolución. **Conclusión** :el VAL es efectivo y bien tolerado para controlar la hipertensión arterial post-TxR. Este fármaco es una buena alternativa a los hipotensores clásicos utilizados en estos pacientes.

## Experiencia con Basiliximab en el primer año del trasplante renal

Baltar Martín, J.; Moreno Vega, D.; Ortega Suárez, F.; Suárez Laurés, A.; Gómez Huertas, E.; Rebollo Álvarez, P.; Ortega Montoliu, T.; Valdés, C.; Álvarez Grande, J.  
Servicio de Nefrología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain.

**Introducción** Basiliximab ha demostrado reducir la incidencia de rechazo agudo (RA) en pacientes con CsA y esteroides. En cuádruple terapia secuencial, permitiría retrasar el inicio de anticalcineurínicos.

**Objetivos** Evaluar la eficacia y seguridad de Basiliximab con Prednisona, Micofenolato Mofetil (MMF) o Azatioprina (Aza), y CsA o Tacrolimus (FK) en el primer año del trasplante renal (TR).

**Métodos** Estudio prospectivo y abierto con inclusión de 43 pacientes con riesgo de disfunción inicial (DII), RA, y un grupo control. Dosis: Basiliximab: 20 mg, días 0 y 4 del TR; esteroides: 500 mg día 0, y 0,5 mg/Kg/día después; MMF: 1-2 g/día o Aza:

1,5 mg/Kg/día; y, cuando la crs era inferior a 3 mg/dL o, bien, al 10º día del TR, CsA: 4 mg/Kg/día o FK: 0,1 mg/Kg/día.

Profilaxis CMV: Ganciclovir iv al ingreso y oral posteriormente. Determinaciones (alta, 6 y 12 meses): hemograma,

bioquímica, creatinina sérica (crs), aclaramiento de creatinina (Ccr), dosis y niveles de fármacos (EMIT). Análisis: DII, RA,

nefrotoxicidad, infecciones, tumores, supervivencia de injerto y paciente. Resultados: Receptor: edad mediana: 62 (46,5-66) años; género V/M: 23/20; tiempo mediano HDP: 15,5 (9,75-40,75) meses; 1ºTR: 29, 2ºTR: 12, 3ºTR: 2. Donante: 65 (49-67) años; 89,5 % varones; 1 Fría:

17 ± 6 h (7-30). Trastornos hematológicos habituales no atribuibles a Basiliximab. DII: 47%. RA: 18%. No hubo diferencias con

y sin RA según tiempo de inicio de anticalcineurínico. Evolución función renal:

Función renal	alta	p	6 meses	p	12 meses
crs (mg/dL)	2,3±1	0,000	1,6±0,5	NS	1,7±0,7
Ccr (mL/min)	45±20	0,000	62±23	NS	59±24

Infección CMV: 41%. Enfermedad CMV: 17%. Otras infecciones: 68%. Ingresos: 56%. Neoplasias: 0. Exitus: 2 pacientes

## LA DONACION DE RIÑON DE VIVO DESDE LA VISION DEL DONANTE

C. Cabrer, F. Oppenheimer, M. Manyalich, D. Paredes, R. Gutiérrez, A. Lacy, F. Fatjó, E. Trias, A. Vilarrodona. Hospital Clínic. Barcelona

**Objetivo, material y métodos:** Conocer la opinión del proceso de donación de vivo a partir de la propia experiencia, así como los factores emocionales, sociales y económicos post donación que puedan repercutir en la calidad de vida. Se han incluido 20 donantes vivos desde Mayo 2000 a Abril 2002. A los seis meses de la donación se distribuyó un cuestionario anónimo de 40 preguntas dirigidas a la evaluación del proceso de donación, la recuperación del donante y las consecuencias económicas y sociales de la donación.

**Resultados:** El 82 % de los donantes vivos se ofrecieron espontáneamente al conocer esta alternativa terapéutica y el 88 % experimentó un sentimiento positivo. El 94 % opinaron que la información recibida se correspondió a la realidad. Ninguno de ellos consideró renunciar a la donación y 94 % volverían a hacerlo. Cuando consultaron la opinión de personas allegadas solo el 8 % se mostró contrario, pero en ningún caso le hizo dudar. La decisión de donar supuso un conflicto con las personas mas allegadas en un 6 % de los casos. El tiempo medio de baja laboral fue 45 días (rango 18-180 días) y supone en el 25 % de los donantes algún déficit económico. En caso de presentarse alguna complicación la unidad de los donantes tenía cubierto el bienestar familiar.

**Conclusión:** La donación de vivo de riñón es una alternativa terapéutica aceptada por las personas. La protección del donante no solo implica el resultado médico de la donación sino la calidad de vida post donación, siendo necesario continuar su estudio para que la donación no le represente un perjuicio adicional.

## COINFECCIÓN (VBH+VCH) EN UN CANDIDATO A TR. NEGATIVIZACIÓN DEL RNA-VHC Y DNA-VBH SÉRICOS DURANTE LA HD

T.Casanovas Taltavull, A.Casanova, C.López, J.Gornals, JM Grinyó, S Gil-Vernet, LA Casais.  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona

En la coinfección (VBH+VCH) en candidatos a TR en HD es prioritario establecer una estrategia terapéutica previa al TR. Las posibilidades terapéuticas antivirales se basan en : IFN alfa (eficaz en VBH y en VCH, pero indicado sólo pre-TR) y/o Lamivudina(eficaz sólo en VBH indicado pre y post-TR).Presentamos el caso de un paciente nacido en 1950, con 1er TR en 1977 y el 2º TR en 1988, que presentó rechazo crónico en 1998-1999, embolización del injerto y posterior transplantectomía y HD en 1999.Iniciando control de su hepatitis crónica viral previo a nuevo TR. En aquel período recibía dosis bajas de Prednisona (reducción progresiva). En Nov 2000, poli-radiculitis,recibió Prednisona (1mgxKgx día) 2 meses y suspensión. En En 2001 artritis no séptica requiriendo tratamiento con corticoides-infiltración.En Mayo 2001 se documentó negativización espontánea del RNA-VHC, e inició Lamivudina por persistir elevación de ALT y DNA-VBH +, en Sept 2001 ALT normal y DNA-VBH -, un año después ambos virus siguen negativos ALT normal y se halla en lista de espera para TR.**Conclusiones** La coinfección VBH+VCH en pacientes con IRC-HD puede presentarse con una respuesta antiviral sinérgica, 1º con clearance espontáneo del RNA-VHC y posteriormente con lamivudina negativizando el DNA-VHB.Los estudios clínicos, virológicos e inmunológicos pre y post-TR de estos casos permitirán conocer aspectos importantes de la patogenia de las hepatitis crónicas virales en inmunosuprimidos.

### Embolización arterial del injerto renal no funcionante con intolerancia clínica

Cofan, F (1); Real, M (2); Ramos, G (1); Gutiérrez, R (3); Montanyá, X(2); Alcover, J (3); Oppenheimer, F (1)  
(1) Unidad Trasplante Renal, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. (2) Sección Angioradiología, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.  
(3) Servicio de Urología, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

**Objetivo** La trasplantectomía quirúrgica es un procedimiento con una elevada morbilidad e incluso mortalidad. El objetivo del trabajo fue investigar la eficacia y seguridad de la embolización arterial percutánea en el tratamiento del síndrome de intolerancia clínica (SIC) del injerto renal no funcionante

**Métodos** Se practicó la embolización arterial del injerto renal en 66 pacientes (42 varones y 24 mujeres) con una edad media de 44±14 años (rango 15-71). Duración del injerto renal de 61±43 meses. La embolización se realizó mediante técnica angioradiológica con anestesia local. La embolización consistió en la inyección de microesféreas de polivinil alcohol e inserción de espirales metálicas en las ramas de la arteria renal en 49 pacientes (74%) o embolización mediante etanol en 17 pacientes (26%).

**Resultados** La clínica de la intolerancia más frecuente fue fiebre-dolor del injerto (32%, n=21), fiebre-hematuria-dolor (24%, n=16) o fiebre aislada (26%, n=17). El tiempo de latencia entre el fallo del injerto y la embolización fue de 187±190 (11-1181) días. La embolización se realizó en los primeros 6 meses en el 71% de los casos, 14% entre 6-12 m y 15% >12 meses. La embolización fue resolutoria con desaparición prolongada del SIC en el 82% de los pacientes embolizados con microesferas (n=40). La eficacia clínica de la embolización mediante etanol fue inferior (71%, n=12). No se observaron complicaciones mayores y no se registró ningún fallecimiento. La presencia de circulación colateral perirrenal fue un factor de riesgo de reaparición del síndrome de intolerancia clínica (p<0.001).

**Conclusiones** La embolización vascular renal es una técnica sencilla, segura y efectiva y debe constituir actualmente el tratamiento de elección del injerto renal no funcionante con intolerancia clínica.

## Ablación química percutánea (emboloterapia): primera opción terapéutica de injertos no funcionantes

P Delgado, F Díaz, A González Rinne, E Hernández, R Hidalgo, P Gutierrez, D Hernández, V Lorenzo.  
Servicios de Nefrología y de Angioradiología Intervencionista. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

**Introducción** El Síndrome de Intolerancia al Injerto (SII) ocurre con frecuencia en injertos no funcionantes una vez retirada la inmunosupresión. Nuestro grupo describió la embolización percutánea con etanol (EMB) (V Lorenzo et al, Am J Kidney Dis/1993) como alternativa a la trasplantectomía quirúrgica, más invasiva y de elevada morbilidad.

**Objetivos** Analizar retrospectivamente los resultados a largo plazo de una serie amplia de EMB en trasplantes renales no funcionantes.

**Método** Durante un período de 11 años (1/89-12/01) se realizaron 68 EMB de injertos no funcionantes "in situ" en 59 pacientes. Las indicaciones (número de casos) fueron: SII (50), rechazo agudo complicado (4), proteinuria nefrótica grave (1), hipertensión (2) y hematoma complicado sobre nefropatía crónica del injerto (1).

Técnica: cateterismo arterial femoral, posicionando un cateter con balón de oclusión en la arteria renal, e inyectando etanol en cantidad variable ( $\pm 10-12$  cc). Es habitual la implantación de coils para completar el procedimiento. En nuestro centro no se practica de forma rutinaria profilaxis infecciosa ni del síndrome postembolización.

**Resultados** La EMB fue efectiva en 44 enfermos (76%). El síndrome postembolización o postinfarto (fiebre, dolor e inflamación del injerto, autolimitado en 48-72 horas) fue la única complicación relevante que ocurrió en 43 casos (62%). No hubo complicaciones graves ni exitus como consecuencia de la técnica. Catorce enfermos (24%) requirieron trasplantectomía: en 10 por persistencia del SII y 4 por piodonefrosis documentada en la pieza quirúrgica.

**Conclusiones** Ventajas: la ablación química es una técnica con mínima morbilidad, pudiendo considerarse la primera alternativa terapéutica para injertos renales no funcionantes complicados, en particular cuando se presenta el SII.

Limitaciones: uno de cada cuatro casos requiere trasplantectomía. La complicación infecciosa no es infrecuente (7%), lo que obliga a asegurar la esterilidad de sangre y orina antes de embolizar.

Resultados de Emboloterapia



## P010

### Evaluación de la utilización de C2 en la monitorización de Ciclosporina en pacientes trasplantados renales estables

Díaz, JM; Sainz, Z; Guirado, LL; Montañés, R; Picazo, M; García, R; Ortiz, F; Abreu, E; Alcaraz, A; Solà, R.  
Unitat Trasplantament Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain.

Se han medido los niveles de C0 y C2 a 65 pacientes trasplantados renales (TR) estables con una media de edad de 55 años (DE 13.1), siendo 46 pacientes hombres y 19 mujeres.

65% de los pacientes llevaban CyA y prednisona, y 35% llevaban asociado micofenolato mofetil (MMF). La media de creatinina era de 146  $\mu\text{mol/l}$  (DE 50), el tiempo medio de seguimiento desde el TR es de 77 meses (DE 32) y la dosis media de CyA es de

2.77 mg/Kg/día (DE 1.05).

El nivel medio de C0 es de 0.12  $\mu\text{g/ml}$  (DE 0.03), el nivel medio de C2 es de 0.62  $\mu\text{g/ml}$  (DE 0.25), siendo la ratio C2/C0 de 5.46 (DE 1.99). El 38 % de los pacientes tenían C0 inferiores a 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 48% entre 0.1-0.15 y el 14% más de 0.15.

El 38 % de los pacientes tenían C2 entre 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$ , 40% entre 0.5-0.8 y el 22% más de 0.8. Los pacientes con sobreexposición ( $>0.9$ ) representaban el 14%.

Existe una buena correlación entre C0 y C2 ( $p < 0.001$ ), y para C0 de 0.05-0.1  $\mu\text{g/ml}$  correspondería una C2 de 0.47 (DE 0.15), para C0 entre 0.1-0.15 correspondería una C2 de 0.65 (DE 0.25) y para C0 de 0.15-0.2 una C2 de 0.76 (DE 0.27).

El grupo de pacientes con micofenolato tiene niveles inferiores de C0 (0.09 vs 0.13), C2 (0.49 vs 0.67), menos dosis de CyA (1.96 vs 3.14 mg/Kg/día), y creatinina más alta (180 vs 130  $\mu\text{mol/l}$ ).

Se categorizaron a los pacientes según el nivel de absorción (ratio C2/C0): 18% lentos, 68% intermedios y 14% rápidos. Los 3 grupos no tienen diferencias significativas en cuanto a la edad y sexo del paciente, al nivel de creatinina, a la dosis de CyA o a la toma de MMF.

### Conclusiones

1. Existe una buena correlación entre niveles de C0 y C2 y una baja incidencia de pacientes sobreexpuestos.
2. Niveles de C2 en torno a 0.6  $\mu\text{g/ml}$  pueden ser suficientes en los pacientes trasplantados renales estables.
3. Los pacientes en triple terapia con micofenolato requieren niveles de alrededor de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , siendo estos más bajos que en los pacientes en doble terapia.

## TRANSPLANTE RENAL EN UN PACIENTE CON ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL TRATADO CON STEN

A.Elias, M. Rojas, O.Galindo, J.Flores, V.Koga y M.Gonzales

Instituto de Trasplantes de Organos y Tejidos de las Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú

Paciente de 71 años con diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, aterosclerosis severa, aneurisma de aorta abdominal tratado con Stent a través de la arteria femoral izquierda en 1999, insuficiencia coronaria asintomática tratada con tres by-pass en junio 2001, gota, insuficiencia renal crónica tratada mediante hemodiálisis durante 14 meses. Trasplante renal en setiembre 2001, previa evaluación clínica y de imágenes de su estado vascular en forma exhaustiva, el que representaba un alto riesgo por el grado severo de aterosclerosis.

El riñón fue transplantado en la fosa iliaca derecha, extraperitoneal, mediante anastomosis de la vena renal a la vena iliaca externa terminolateral, la arteria renal a la arteria hipogástrica terminoterminal, previa endarterectomía por tener el 70% de su diámetro ocupado con placas ateromatosas calcificadas: asimismo el uréter se anastomosó a la vejiga a los Paquin-Marshall modificado. Al retirar los clamps arterial y venoso se evidenció una pobre reperfusión renal durante 10 minutos, por lo cual se procedió a cierre parcial de la arteria iliaca externa, hasta obtener una buena reperfusión y volumen normal de orina treinta minutos después; sin embargo, presentó necrosis tubular aguda durante 10 días, luego se normalizó la función renal, la cual continúa con un aclaramiento de creatinina de 70ml./min. Recibió corticoides, Micofenolato mofetilo, Ciclosporina y anticuerpo monoclonal anti IL-2R (daclizumab). Como este caso clínico, existen pacientes con insuficiencia renal crónica y enfermedades que los califica de alto riesgo, por lo que deben ser evaluados con sumo cuidado, antes de realizarles un trasplante renal.

### Resultados de la retirada de esteroides a los seis meses del trasplante renal en pacientes tratados con Simulect® (Basiliximab)

Errasti, P. (1); Franco, A. (2); Cubero, J.J. (3); García, J. (4); Puig, J.M. (5)

(1) Clínica Univ.de Navarra, Pamplona (2) Hosp.Gral.Univ.de Alicante (3) Hosp.Regional Univ. Infanta Cristina, Badajoz.

(4) Hosp.Univ.La Fe, Valencia (5) Hosp.del Mar, Barcelona, por el grupo del estudio de retirada de esteroides con Simulect® CHI-E-01.

**Introducción** Basiliximab (Simulect(r)) es un Anticuerpo monoclonal quimérico frente al receptor de la Interleucina-2 (antígeno CD25) eficaz en la disminución de la incidencia de rechazo del aloinjerto en el trasplante renal en combinación con ciclosporina (Sandimmun Neoral(r)), azatioprina y esteroides.

**Objetivo** Evaluar la factibilidad de la retirada temprana (a partir del sexto mes post trasplante) de los esteroides en el contexto de una inmunosupresión basada en la combinación de basiliximab, ciclosporina y azatioprina, en pacientes receptores de un trasplante de riñón alogénico.

**Métodos** En 12 centros españoles se incluyeron 111 pacientes en un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto y de carácter exploratorio. El tratamiento administrado fue basiliximab 20 mg en bolus I.V., el día 0 (a las 2 horas previas al trasplante) y el día 4, ciclosporina 6-10mg/kg/día (ajustando la dosis según los niveles valle) y azatioprina 1-2 mg/kg/día. Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides durante 6 meses; en el grupo de pacientes aleatorizados a retirada de esteroides (grupo I) éstos se disminuyeron a partir del mes 6 post trasplante, retirándose definitivamente en el mes 9; mientras que a los pacientes aleatorizados a pauta estándar (grupo II), se les administraron durante 1 año como mínimo, según la pauta de utilizada en cada Centro.

**Resultados** 99 de los pacientes incluidos completaron el seguimiento a los 12 meses. No se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros demográficos. Se perdieron 7 injertos de los cuales 5 se objetivaron antes de los primeros 6 meses post trasplante. La incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia a los 6 meses fue de 12 (21%) en el grupo I frente a 8 (15%) del grupo II; a los 12 meses post trasplante los resultados observados fueron de 13 rechazos (23%) frente a 9 (17%) respectivamente (diferencias no significativas). No ha habido diferencias en cuanto a la incidencia de acontecimientos adversos en ambos grupos; en 49 de los pacientes (87.5%) del grupo I en estudio se notificaron acontecimientos adversos frente a 47 de los pacientes (87%) del estudio participantes en el grupo II. En el 8.9% de los pacientes del grupo I se comunicaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco en estudio Simulect® (basiliximab) frente a un 6% de los pacientes participantes en el grupo II. En cada uno de los grupos se produjo un exitus.

**Conclusiones** En el presente estudio se observó que en los pacientes tratados con Simulect® (basiliximab) asociado a Sandimmun Neoral® (ciclosporina) y azatioprina, la retirada de esteroides a partir del sexto mes después del trasplante no comportó un mayor riesgo en la aparición de rechazos agudos frente a la pauta estándar de tratamiento con esteroides como mínimo 1 año después del

## POLIQUISTOSIS RENAL DEL ADULTO (PRA): ALTA PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV) Y DE PERDIDA DEL INJERTO POR TUMORES

P. Errasti, J. Manrique, E. Rossich, AP. Hernandez, D. Pujante.

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

**Objetivo:** Valorar los resultados del trasplante renal (TR) en 63 pacientes consecutivos con PRA (29 varones y 34 mujeres), trasplantados entre 1981 y 2002.

**Resultados:** Funcionan en la actualidad 52 pacientes (83%), tras un tiempo de seguimiento de 5 a 258 meses. Pérdidas del injerto en 11 pacientes y en 9 casos por muerte del paciente con injerto funcionante. Corresponden 5 a tumores malignos (2 linfomas, 1 renal, 1 páncreas, 1 pulmón) tras un seguimiento de 75 meses y edad media al éxitus de 65,6 años. Tres pacientes fallecieron de causa cardiovascular. Dos por disfunción primaria o rechazo crónico y uno por infecciones. Entre los FRCV destacan HTA (73%), hiperlipidemia (60%), hiperhomocisteinemia (33%) elevación Lp(a) (17%), elevación del fibrinógeno (71%), macroalbuminemia (28,5%), hiperuricemia (54%), hiperparatiroidismo (27%).

**Conclusión:** Buenos resultados del trasplante renal en la poliquistosis renal del adulto, siendo la muerte por tumores la principal causa de pérdida del injerto. Alta incidencia acumulativa de FRCV.

## LA "OBESIDAD MÓRBIDA" EN EL TRASPLANTE RENAL INCREMENTA EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y FAVORECE EL DESARROLLO DE DIABETES.

B. Espejo, A. Torres, B. Bueno, M. Valentin, E. González, J.C. Herrero, M.A. Muñoz, A. Andrés y J.M. Morales. S. Nefrología. H. 12 de Octubre. Madrid.

Se ha realizado un estudio de casos y controles: 40 pacientes con Obesidad (IMC pretrasplante  $\geq 30$  (kg/m<sup>2</sup>) (Grupo I) y 40 no obesos (IMC  $\leq 27$ ) (Grupo II) trasplantados entre Junio de 1989 y Marzo del 2001.

**Objetivo:** Analizar la morbilidad cardiovascular asociada a la obesidad mórbida. **Resultados:** No hubo diferencias significativas respecto al sexo, porcentaje de DM, VHC+, HTA, tabaquismo y enfermedad cardiovascular. La edad del donante, nº de incompatibilidades, tiempo de isquemia fría, porcentaje de 2º trasplante y pauta inmunosupresora (CsA vs FK-506) fueron similares, siendo el IMC (Grupo I)  $34,1 \pm 4$  y Grupo II  $23,0 \pm 2,7$  ( $p < 0,01$ ). Con un seguimiento medio de  $48,4 \pm 40,3$  y  $49 \pm 41,5$  meses, respectivamente (pNS), las cifras de TA fueron comparables; el Grupo I presentó  $>$  nº de eventos cardiovasculares (12,5% vs 5%) y episodios de ICC (12,5% vs 2,5%) (pNS), no existiendo diferencias en la evolución de la función renal (Grupo I: Crs final  $1,4 \pm 0,5$  mg/dL; CCr 96 mL/min; Grupo II: Crs final  $1,3 \pm 0,3$  mg/dL; CCr 81 mL/min) (pNS), en la proteinuria ni en el nº de rechazos agudos (15% vs 17,5%) (pNS). El Grupo I presentó una frecuencia significativamente mayor de Intolerancia Hidrocarbonada (Glucemia ayunas  $> 120$ ) desde el posttrasplante inmediato (1er mes 17,5% vs 2,5% ( $p < 0,02$ ); 12 meses 15% vs 2,5% ( $p < 0,05$ ); final de seguimiento 22,5% vs 2,5% ( $p < 0,01$ )); y mayor incidencia de Diabetes esteroidea (27,5% vs 10% ( $p < 0,01$ )) con dosis de esteroides al inicio de ( $30,4 \pm 7,8$  frente a  $23,9 \pm 7,1$  mg/día) ( $p < 0,01$ ) y a los 12 meses ( $3,4 \pm 3$  frente a  $5 \pm 3$ ) respectivamente (pNS). El nivel de Triglicéridos fue mayor en el Grupo I. Los pacientes obesos siguieron incrementando significativamente el IMC ( $36 \pm 5$  a los 6 meses y  $38,6 \pm 5$  al final del seguimiento) **En conclusión,** los pacientes trasplantados con obesidad mórbida presentan mayor incidencia de eventos cardiovasculares, de insuficiencia cardíaca y de desarrollo de diabetes, lo que constituye la causa más importante de morbimortalidad en esta población.

## LA OBESIDAD MÓRBIDA FAVORECE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS, INFECCIOSAS Y LA NTA EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

B. Espejo, A Torres, M.Valentín, B. Bueno, Domínguez-Gil, E. González, JC Herrero, A.Andrés y JM Morales. Servicio Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia de la obesidad mórbida en el trasplante renal. **Objetivos:** Conocer si la obesidad mórbida es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones quirúrgicas e infecciosas en el postrasplante inmediato y en la evolución a largo plazo, para ello hemos comparado 40 pacientes obesos (IMC pretrasplante  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (Grupo I) con 40 pacientes no obesos (IMC  $\leq 27$  kg/m<sup>2</sup>) (Grupo II) trasplantados entre junio de 1989 y marzo del 2001.

**Resultados:** No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la edad, sexo, porcentaje de DM, VHC+, tiempo de isquemia fría, nº incompatibilidades, porcentaje de 2º trasplante, edad del donante y pauta de inmunosupresión, siendo el IMC pretrasplante del Grupo I (IMC  $34,1 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>) y del Grupo II (IMC  $23,02 \pm 2,73$ )  $p < 0,01$ .

Los pacientes del Grupo I presentaron en el postrasplante inmediato ( $< 1$ mes) mayor frecuencia de NTA (30% vs 5%)  $p < 0,05$  e infección de herida quirúrgica (12,5%) ( $p < 0,02$ ); sin observarse mayor incidencia de dehiscencia de herida (7,5% vs 5%) (pNS) y colecciones abdominales (35% vs 20%) pNS en el postrasplante inmediato ni en la evolución posterior. La función renal al final del seguimiento (48,4  $\pm$  40 meses) fue excelente con una Cr final:  $1,45 \pm 0,57$  mg/dl (Grupo I) y  $1,37 \pm 0,34$  (Grupo II) (pNS), a pesar de que en el Grupo I se objetivó un aumento significativo del IMC ( $38,68 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>). **En conclusión,** los pacientes trasplantados con Obesidad Mórbida presentan un riesgo significativamente mayor de NTA y de infecciones de la herida quirúrgica en el postrasplante inmediato, sin embargo la evolución de la función renal fue similar a la población no obesa. De modo que recomendamos incidir, con especial hincapié en la pacientes con obesidad, sobre los factores contribuyentes a la aparición de dichas complicaciones.

## Farmacocinética clínica simultánea de Sirolimus (SRL) y Ciclosporina (CSA) en el trasplante renal

Felipe, C.R. (1); Machado, P.G. (1); Garcia, R. (1); Casarini, D.E. (1); Moreira, S.R. (1); Alfieri, F. (2)  
(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Laboratórios Wyeth do Brasil, São Paulo, Brasil.

**Objetivo** La combinación SRL/CSA muestra significativa interacción de drogas que puede producir diversos efectos adversos. Para optimizar su uso clínico, más informaciones sobre la relación entre las exposiciones de SRL y CSA después de la administración matinal (CSA<sub>mat</sub>) y nocturna (CSA<sub>not</sub>) son necesarias.

**Métodos** 20 pacientes (edad:  $41.8 \pm 9.9$  años; 11 hombres, 12 blancos, índice de masa corporal medio:  $23.6 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>) realizaron estudio farmacocinético completo de CSA<sub>mat</sub> e CSA<sub>not</sub> (0,2,4,6,8,12 h) y SRL 24 horas (0,2,4,8,10,12,14,16,20,24), 7 días después del trasplante. Las concentraciones de CSA y SRL fueron medidas usando método de fluorescencia con anticuerpo monoclonal y HPLC, respectivamente. Los pacientes recibieron dosis diarias de CSA iniciales entre 8 y 10 mg/kg y dosis de 6 mg. (ataque) seguida de dosis diaria fija de 2 mg de SRL, administrado 4 horas después la dosis matinal de CSA. Prednisona, 0.5 mg/kg/día, fue administrada junto con la CSA<sub>mat</sub>.

**Resultados** No hubo diferencias comparandose las dosis de CSA<sub>mat</sub> y CSA<sub>not</sub> ( $303 \pm 64$  vs.  $295 \pm 58$  mg). Después de la administración de CSA<sub>not</sub>, el área bajo la curva (ASC) fue 23% menor ( $5865 \pm 1999$  vs.  $7578 \pm 1753$  ng\*h/mL,  $p < 0.001$ ), C<sub>mín</sub> fue 9% menor ( $209 \pm 83$  vs.  $229 \pm 93$  ng/mL,  $p = 0.06$ ), C<sub>máx</sub> fue 42% menor ( $901 \pm 407$  vs.  $1601 \pm 353$  ng/mL,  $p < 0.001$ ), y t<sub>máx</sub> fue 45% más larga ( $3.0 \pm 1.8$  vs.  $2.1 \pm 0.4$  hrs,  $p = 0.04$ ). La variabilidad interindividual (%CV) fue mayor después de la dosis CSA<sub>not</sub> comparado con administración CSA<sub>mat</sub> (ASC: 34 vs. 23%; C<sub>máx</sub>: 45 vs. 22%; t<sub>máx</sub>: 59 vs 21%). Las concentraciones de C<sub>2</sub> y de CSA pretendidas ( $> 1300$  ng/mL) fueron alcanzadas en 85% (17/20) de los pacientes después de la CSA<sub>mat</sub>, pero apenas en 20% (4/20) después de la CSA<sub>not</sub>. La media de los valores de ASC, C<sub>máx</sub>, t<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> de SRL fueron  $169 \pm 69$  ng\*h/mL (%CV=41),  $12.8 \pm 3.6$  ng/mL (%CV=28%),  $3.4 \pm 2.4$  hrs (%CV=72%), y  $5.4 \pm 3.2$  ng/mL (%CV=60%). Las concentraciones previstas de C<sub>mín</sub> SRL ( $> 5$  ng/mL) fueron alcanzadas en apenas 40% (8/20) de los pacientes. Las exposiciones de CSA<sub>mat</sub>, pero no de CSA<sub>not</sub>, estaban asociadas con exposición de SRL ( $p = 0.023$ ) o con concentración de C<sub>mín</sub> ( $p = 0.035$ ). No hubo correlaciones entre las exposiciones de SRL/CSA y los parámetros demográficos y laboratoriales, incluyendo creatinina, hemoglobina o nivel de colesterol.

**Conclusión** Fueron observadas diferencias marcantes entre las exposiciones de CSA<sub>mat</sub> y CSA<sub>not</sub> y sus relaciones con exposición de SRL y concentración C<sub>mín</sub>. Estas diferencias pueden interferir con la obtención de concentraciones terapéuticas de la droga y, por lo tanto, pueden tener impacto clínico. Sus causas merecen investigaciones posteriores.

## La influencia de la exposición al Sirolimus (SRL), a la Ciclosporina (CSA) y a la Prednisona (PRED) en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos durante los 6 primeros meses después de un trasplante renal

Felipe, C.R. (1); Spinelli, G.A. (1); Machado, P.G. (1); Garcia, R. (1); Cesarine, D.E. (1); Moreira, S.R. (1); Alfieri, F. (2); Silva Jr., H.T. (1); Medina-Pestana, J.O. (1)

(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Laboratórios Wyeth do Brasil, São Paulo, Brasil

**Objetivo** El esquema inmunosupresor con SRL, CSA y Pred, está asociado con altas incidencias de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Generalmente, dosis y niveles de las drogas se correlacionan con altas de colesterol y triglicéridos. Considerando que la aparición de hiperlipidemia ocurre después de la administración crónica de las drogas y que, tanto las dosis como las concentraciones sanguíneas están en constante mudanza después del trasplante, decidimos hacer una relación entre la hiperlipidemia y la exposición total de la droga durante los 6 primeros meses después de un trasplante (AUC 6 meses).

**Métodos** Pacientes recibiendo SRL, CSA y Pred durante los 6 primeros meses después del trasplante, fueron incluidos en este análisis. Para calcular AUC en un intervalo de 6 meses utilizamos las concentraciones sanguíneas de CSA y SRL (12 horas después de la última dosis) y dosis de Pred en los periodos (7, 14, 21, 28, 60, 90, 120 y 180 días) después del trasplante. El cálculo de AUC se realiza utilizando la regla matemática trapezoidal. En cada visita fueron obtenidas también las concentraciones sanguíneas de colesterol, triglicéridos y glicemia.

**Resultados** 73 pacientes (edad entre 18 y 63 años; 51 de sexo masculino; 46 blancos; índice de masa corporal =  $24 \pm 4$  Kg/m<sup>2</sup>) fueron incluidos en este estudio. Media de colesterol ( $184 \pm 55$  en el pre tx y  $248 \pm 77$  mg/dL en el post tx,  $p=0,021$ ) y triglicéridos ( $182 \pm 103$  en el pre tx y  $291 \pm 174$  mg/dL en el post tx,  $p=0,065$ ).

Aunque 77% de los pacientes estaban en uso de estatinas, hubo un aumento de estas concentraciones. A los 6 meses, pacientes con concentraciones de colesterol y triglicéridos abajo o encima de la media, no presentaron diferencias en las exposiciones con SRL ( $1315 \pm 528$  y  $1275 \pm 476$  ng\*dia/mL;  $1266 \pm 557$  y  $1351 \pm 426$  ng\*dia/mL), CSA ( $27832 \pm 5930$  e  $30356 \pm 8903$  ng\*dia/mL;  $27590 \pm 5900$  y  $30451 \pm 8698$  ng\*dia/mL) o Pred ( $2353 \pm 585$  y  $2415 \pm 451$  mg;  $2332 \pm 598$  y  $2440 \pm 437$  mg), en el pre tx y 6 meses después del tx respectivamente. Utilizando análisis multivariado, no hubo relación entre las exposiciones al SRL, CSA y Pred y la magnitud de las altas concentraciones de colesterol ( $p=0,24$ ) y triglicéridos ( $p=0,47$ ). Tampoco hubo relación entre el rechazo agudo (9/73), dosis de esteroides para tratar el rechazo agudo, Diabetes Mellitus pre (8/73) o post trasplante (3/73) y el desarrollo de hiperlipidemia.

**Conclusión** Aunque hubo un aumento en la media de los niveles de colesterol, triglicéridos y en el uso de estatinas, no fue posible establecer una relación directa entre la exposición de SRL, CSA y Pred y las alteraciones en estas concentraciones.

## Enfermedad cardiovascular postrasplante renal: presión de pulso como marcador de riesgo

Fernández Fresnedo, G; Escallada, R; Ruiz, JC; De Francisco, ALM; Sanz de Castro, S; Rodrigo, E; Piñera, C; Cotorruelo, J; Arias, M.

Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

**Introducción** Es un hecho bien reconocido que la presión arterial sistólica (PAS) aumenta de un modo continuo con la edad mientras que la presión arterial diastólica (PAD) aumenta sólo hasta las 50-60 años y luego tiende a disminuir. Como consecuencia la presión de pulso (PP) (diferencia entre la PAS y PAD) aumenta lentamente con la edad, hecho que puede ser explicado por el proceso de progresiva rigidez de las grandes arterias que tiene lugar con el envejecimiento. La PP ha sido considerada en los últimos años un factor de riesgo cardiovascular independiente y un marcador de mortalidad cardiovascular tanto en población general como hipertensa. Su papel en la población trasplantada renal nunca ha sido estudiado.

**Objetivo** Estudiar el papel de la PP como marcador de riesgo cardiovascular en la población trasplantada.

**Material y métodos** 532 pacientes trasplantados renales con injerto renal funcionando durante al menos un año. Las diversas variables objetivo del estudio fueron analizadas en función de dividir a los pacientes en dos grupos según las cifras PP al año del trasplante:  $PP < 65$  mmHg y  $PP \geq 65$  mmHg.

**Resultados** La PP más elevada estaba relacionada con una mayor edad de los receptores (40a vs 50a), con cifras de PAS más altas y cifras similares de PAD (132/84mm vs 164/84), con mayor prevalencia de diabetes mellitus posTx (14% vs 23%), sin observarse diferencias en la dislipemia. Hubo mayor riesgo de enfermedad cardiovascular postTx global (23.4% vs 33.6%) y más en concreto de arteriopatía periférica (7.5% vs 10%) e insuficiencia cardíaca (4.6 vs 10%).

**Conclusiones** En la población trasplantada estudiada, la PP es un marcador de riesgo cardiovascular independiente. De los dos componentes de la PP, la PAS es la que parece tener una relación más directa, observándose una relación de la PP con la edad y la diabetes mellitus postTx.



## Síndrome hemolítico-urémico/microangiopatía trombótica de novo en pacientes con trasplante renal en inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina. Papel de Sirolimus

Franco Esteve, A.

Grupo Español de Estudio SHU/ Sirolimus

**Objetivo:** evolución de los 10 de los 3.862 receptores trasplantados en España entre 2000-2001 que desarrollaron Síndrome hemolítico-urémico de novo/microangiopatía trombótica (shuDn), tratados mediante conversión de inhibidores de la calcineurina (IC), (6 FK506,4 CyA) a sirolimus. Eran 7 varones y 3 mujeres, edad  $46 \pm 14.4$ . Seis primeros trasplantes, 2 retrasplantes y

1 páncreas-riñón. Se descartó SHU como etiología de insuficiencia renal. Tras el diagnóstico a  $69 \pm 80$  días posttrasplante, basado en microangiopatía trombótica del injerto sin rechazo agudo y con deterioro de función renal, se procedió a conversión del IC a sirolimus. El seguimiento fue  $19 \pm 4.3$  meses. Un paciente falleció de sepsis después de conversión.

La Creatinina sérica descendió de  $5.2 \pm 2.6$  mg/dl al diagnóstico, a  $2.15 \pm 1.9$  al mes ( $p=0.011$ ). Todos, excepto un enfermo que perdió injerto 3 meses después, mantenían función renal, con Creatinina de  $2.1 \pm 1.4$  mg/dl y Cockcroft de  $61.3 \pm 34$  ml/mn al final del seguimiento. Ningun paciente presentó rechazo agudo ni precisó retirada de Sirolimus.

La conversión a Sirolimus parece buena alternativa en el tratamiento de SHUDn en relación con IC.

## Correlación entre los dos métodos usados, conteo linfocitos T y totales, para monitorización del tratamiento con globulina antitumoral

Franco Esteve, A; Alvarez, L; Gimeno, A; De la Sen, ML; Muñoz, c; Muñoz, c; Sanchez Paya, J; Jimenez, L; Olivares, J. Nefrología, Hospital Alicante, Alicante, Spain.

Estudiamos 298 muestras de sangre periférica obtenidas diariamente de 16 receptores de trasplante renal tratados con globulina antitumoral. El recuento de linfocitos totales se efectuó mediante Coulter Counter STKS y el de linfocitos T mediante citometría de flujo, con el citómetro Facs (Becton Dickinson), y anticuerpos monoclonales fluorescentes anti-CD3 (Caltag). La dosis administrada diaria fue  $1.25$  mg/Kg que se omitió cuando el conteo de linfocitos T descendió de 10 células/microlitro o los totales de 100 células/microlitro. Se estudiaron tres fases: las muestras diariamente, las muestras globalmente, usando en ambos el coeficiente de correlación (r) de Spearman, y finalmente el porcentaje de discrepancia de cara a omitir dosis diaria, por el test de McNemar. El nivel de significación fue  $p < 0.05$ .

Encontramos pobre correlación entre los dos métodos, tanto al estudiar las muestras diariamente  $r = -0.1$  a  $0.7$  (n.s.), como globalmente,  $r = 0.3$  ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de discrepancia sobre las dosis recibidas y omitidas fue 55.7%, es decir, de 298 decisiones, en 166, la decisión fue distinta según el parámetro considerado ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión** La correlación entre los dos métodos usados es pobre y la dosis total administrada a cada paciente depende del método utilizado.

### **Inmunoprofilaxis con Simulect® (basiliximab) en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal: resultados en la práctica clínica habitual de 5 unidades de trasplante**

García Meseguer, C. (1); Vila López, A. (2); Luque de Pablos, A. (3); Vallo Boado, A. (4); Simon, J.M. (5)

(1) Hospital La Paz Infantil, Madrid. (2) Hospital Vall d'Hebron Infantil, Barcelona. (3) Hospital Gregorio Marañón Infantil, Madrid (4) Hospital de Cruces Infantil, Cruces. (5) Hospital Infantil La Fe, Valencia, por el Grupo de Estudio EOSS.

Simulect® (basiliximab) fue introducido en España en febrero de 1999, siendo el primer anticuerpo monoclonal contra el receptor IL-2 usado en nuestro país, para la prevención del rechazo agudo (RA) en el trasplante renal. El objetivo de este estudio es conocer las pautas de utilización de Simulect® (basiliximab) en la práctica clínica habitual en las unidades de trasplante renal españolas y evaluar la eficacia y seguridad de Simulect® (basiliximab) en esta población.

**Material y métodos** Se trata de un estudio prospectivo observacional. Los datos de los pacientes trasplantados renales que a criterio del investigador fueron tratados con Simulect® (basiliximab), se recogieron a través de un sistema de recogida de datos 'on line'. Los datos que se analizaron son los relativos a parámetros demográficos, de eficacia, terapia inmunosupresora y de seguridad.

**Resultados** Han sido incluidos un total de 50 pacientes pediátricos, de 5 unidades de trasplante renal. Se presentan los resultados del estudio de aquellos pacientes con un seguimiento mínimo de 12 meses. La edad media fue de 10.00 años (DS 5.40), de los cuales 21 (42.00%) fueron mujeres y 29 (58.00%) hombres. El tiempo de isquemia fría fue de 15h 50min (DS 9.70h) con un mínimo de 2h y un máximo de 67h. Ningún paciente presentó un PRA superior al 50%. El 85.70% de los pacientes recibieron triple terapia con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina 48.97% o tacrolimus 36.73%), MMF o azatioprina y esteroides, como régimen de tratamiento inmunosupresor de base. Del total de pacientes, el 87.76% recibió MMF y el 12.24% azatioprina. La incidencia de rechazo agudo (RA) en los pacientes estudiados fue del 22%, de los cuales 3 fueron corticorresistentes (6%) y 1 paciente (2%) perdió el injerto. Aparecieron un total de 7 acontecimientos adversos, de los cuales 1 fue considerado de severidad leve, 4 de severidad moderada y 2 graves; En ninguno de ellos se sospechó su relación con el fármaco en estudio.

**Conclusiones** Simulect® (basiliximab) utilizado en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal en condiciones de la práctica clínica habitual, muestra una buena protección frente al rechazo agudo similar a la observada en los estudios clínicos

### P022

#### **Hepatitis C (VHC) e incidencia de diabetes mellitus (DM) post-trasplante renal: influencia de las nuevas pautas inmunosupresoras**

Gentil, M.A.; López, M.; González-Roncero, F.; R. Algarra, G.; Pereira, P.; López, R.; Martínez, M.; Toro, J.; Mateos, J. Servicio de Nefrología, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

La HC se ha asociado con una mayor incidencia tras de DM el trasplante renal (TR). La posible relación de este hallazgo con el tratamiento inmunosupresor no está establecida.

**Métodos** Estudiamos nuestros TR en 1985-2001, excluyendo DM pre-TR, duración del TR < 90 días o anti-VHC desconocido (n'=15). Según la inmunosupresión empleada, distinguimos: Grupo 1 (G-1), 1985 - 1996: esteroides, azatioprina y ciclosporina, en un 87% en cuádruple secuencial con ATG (n=330). Grupo 2 (G-2), 1997-2000: nuevos fármacos en diversas combinaciones: MMF, 87%; tacrolimus, 35% (n = 240). Clasificamos como HC+ a los pacientes con anticuerpos a VHC pre y/o post-TR. Estudiamos la incidencia de DM post-TR con necesidad de tratamiento prolongado con ADO o insulina (>1 mes) mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis de Cox.

**Resultados** Los pacientes del G-2 presentaban diferencias significativas respecto a G1: mayor edad e IMC; menor frecuencia de rechazo agudo durante el primer año; pauta actual libre de esteroides en mayor proporción. La frecuencia de HC+ fue mayor en el G-1: n=96, 11.3% frente a n=27, 29.1% en G-2; 6 de estos últimos se habían tratado pre-TR con interferon obteniéndose negativización del PCR-VHC, sostenida post-TR. La incidencia de DM a 4 años fue muy similar en G-1 y G-2 (8.8 y 8.2%). En G-1 los pacientes HC+ presentaron mayor riesgo de DM que los negativos (a 10 años: 28.0% vs. 6.2%, p=0.001); en análisis multivariable resultaron significativos como factores de riesgo de DM: edad, IMC y HC+ (riesgo relativo 5.7, IC-95%: 2.7-12). En cambio, en G-2 no hubo diferencia significativa en el riesgo de DM dependiendo del VHC; en el modelo multivariable ahora solo aparece la edad como factor de riesgo.

**Conclusiones** La relación entre HC y aparición de DM post-TR observada previamente no parece detectarse con los nuevos esquemas de inmunosupresión, aunque deberemos esperar evoluciones más largas para confirmar el hallazgo. El menor uso de esteroides de base y para rechazo, y el tratamiento efectivo pre-TR de la HC mediante interferon han podido influir en este comportamiento.

## Seguridad y eficacia de la introducción retrasada de Tacrolimus a dosis bajas en pacientes añosos con trasplante renal (TR) de donante cadáver mayor de 55 años

Gentil Govantes, M.A.G (1); Osuna, A.O (2); Capdevila, L.C. (3); González Molina, M.G.M (4); Algarra, G.A. (1); Cantarell, C.C (3); Pereira, P.P. (1)

(1) Nefrología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. (2) Hospital Virgen de las Nieves. (3) Hospital Valle de Hebron. (4) Hospital Carlos Haya.

Los TR de donante de edad avanzada presentan una alta tasa de retraso en la función precoz del injerto, que puede resultar potenciada por el uso inicial de anticalcineurinas.

**Objetivo** Valorar la seguridad y eficacia de una pauta con anticuerpos anti-IL2R y MMF que permita la introducción retardada de Tacrolimus a dosis bajas, favoreciendo una rápida recuperación de la función renal, sin aumentar el riesgo de rechazo.

**Metodología** Estudio observacional multicéntrico en 61 pacientes de  $61.7 \pm 7$  años (51 a 78) que reciben un riñón de donante con edad media de  $64.3 \pm 5$  años (56 a 76), 95% de ellos fallecidos por AVC. La inmunosupresión consistió en 2 dosis de 1 mg/Kg de daclizumab (pre-TR y al día 14<sup>o</sup>), con esteroides, mofetilmicofenolato (2 g/día inicial) y tacrolimus a 0.05 mg/Kg introducido antes del 7<sup>o</sup> día (media:  $5.6 \pm 1.4$  días) y ajustado para un nivel de 5-8 ng/ml. Seguimiento medio:  $14.1 \pm 9$  semanas.

**Resultados** 23 de los 61 pacientes (37.7%) precisaron diálisis por retraso funcional, pero en general de corta duración (mediana: 3,5 días; solo 1 caso > 2 semanas). No registramos ningún caso de riñón no funcionante. Incidencia de rechazo agudo: 7 pacientes (11.4 %), de los que 6 casos fueron comprobados con biopsia (10%, grados 1 a 2-a de Banff-97). Un paciente abandonó el estudio y 2 pacientes fallecieron con riñón funcionante (sepsis y accidente), mientras que 58 permanecían en seguimiento con una creatinina media, a los 3 meses, de  $1.7 \pm 0.5$  mg/dl. Un 49% de los pacientes presentaron algún episodio de infección, la mitad de ellas infecciones urinarias. Hubo 4 reactivaciones y 1 primoinfección por CMV.

**Conclusión** En un primer análisis, nuestra pauta de inmunosupresión parece ofrecer buenos resultados en términos de función renal a corto plazo, manteniendo una tasa adecuada de rechazo y una baja incidencia de infecciones graves.

## Pacientes receptores de trasplante renal en mantenimiento pueden cambiarse de forma segura del tratamiento con Micofenolato Mofetil al tratamiento con Micofenolato Sódico con revestimiento entérico

Gentil, M.A. (1); Arias, M. (2)

(1) H. Virgen del Rocío, Sevilla. (2) H. Marqués de Valdecilla, Santander, por el Grupo Internacional ERLB302

**Introducción** Micofenolato sódico con revestimiento entérico (EC-MPS, Myfortic™) es una nueva formulación destinada a liberar ácido micofenólico (MPA) en el intestino delgado, a diferencia de MMF que libera MPA en el estómago. Esta demora en la liberación de MPA está destinada a proteger el tracto gastrointestinal superior.

**Objetivos** Evaluar si los pacientes receptores de trasplante renal en mantenimiento que toman MMF pueden pasar al tratamiento con EC-MPS (Myfortic™) sin comprometer el perfil de eficacia y tolerabilidad.

**Métodos** Estudio doble ciego, aleatorizado, con doble enmascaramiento en pacientes receptores de trasplante renal > 6 meses post-Tx, en tratamiento previo con 1000mg b.i.d de MMF, que fueron aleatorizados a recibir 720mg b.i.d. de EC-MPS (n=159) o 1000mg b.i.d. MMF (n=163) en combinación con ciclosporina con/sin corticoesteroides. Las variables principales fueron la incidencia y severidad de acontecimientos adversos gastrointestinales (AAs GI) y la neutropenia a los 3 meses, que han sido previamente notificados.

**Resultados a 12 meses** La incidencia global de AAs fue similar en ambos grupos (93.7% y 92.6% para EC-MPS y MMF respectivamente; p=ns), así como la incidencia de AAs GI de 0-12 meses (60.0% y 61.0% para EC-MPS y MMF, respectivamente; p=ns). Respecto a la visita basal, los aumentos en las puntuaciones de la severidad también fueron inferiores en el grupo de EC-MPS comparado con MMF en todas las visitas. Se informó de menos AAs graves en el grupo de EC-MPS (23% versus 30.1%; p=ns). Aunque la incidencia de infecciones fue similar en ambos grupos (58.5% y 58.9% para EC-MPS y MMF, respectivamente; p=ns), se observó una frecuencia de infecciones graves significativamente inferior con EC-MPS (8.8% versus 16.0%; p<0.05). El fallo de eficacia (BPAR, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento) fue similar con EC-MPS y MMF (7.5% versus 12.3%; p=ns).

**Conclusiones** A los 12 meses, 720 mg b.i.d de EC-MPS (Myfortic™) resultaron tan eficaces como 1000 mg b.i.d de MMF

## ¿ EXISTEN FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA Y MEMBRANOPROLIFERATIVA EN LA POBLACIÓN TRASPLANTADA VHC POSITIVO?

E Gonzalez, M Ortiz, N Esforzado, JC Herrero, E Morales, E Gutiérrez, A Martínez, B Domínguez-Gil, B Espejo, B Bueno, F Oppenheimer, JM Campistol, A Andrés, JM Morales. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Servicio de Nefrología. Hospital Clinic. Barcelona.

Es conocida la asociación de infección por el VHC (VHC+) y desarrollo de glomerulonefritis membranosa (GNM) y glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Sin embargo, no hay información sobre los factores que pueden influir en la aparición de estas glomerulonefritis en el postrasplante del paciente VHC+. Revisamos la experiencia en dos hospitales de las GNM y GNMP diagnosticadas mediante biopsia durante el periodo de Enero 1983-Abril 2001. Se han diagnosticado un total de 38 casos, de los cuales 21 (55,2%) son GNM y 17 (44,7%) GNMP. La prevalencia del VHC en este grupo de pacientes es del 81,5 % (n=31), el 58% son GNM (n=18) y el 42% GNMP (n=13). Dos pacientes VHC+ han tenido recidiva de la GNMP en un segundo trasplante.

**El objetivo** de este estudio es analizar los factores de riesgo para el desarrollo de GNM y GNMP en la población VHC+. Para ello se ha realizado un estudio casos y control 1:2 con una regresión univariable. Las variables analizadas fueron el sexo; varón (58,9%), mujer 41,1%. Edad (años); 44,3 ±13,6. Tiempo en diálisis (meses); 51,3±39,1. N° de trasplante, Tipo de inmunosupresión, N° de incompatibilidades, porcentaje de hiperinmunizados, N° de episodios de RA, tratamiento anti rechazo agudo, población con replicación viral y presencia de hepatopatía. Ninguna variables clínicas y analíticas analizadas obtuvo significación estadística.

**En conclusión**, ninguna de las variables analizadas en nuestro estudio ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de GNM ni GNMP en pacientes VHC+, ni siquiera la replicación viral activa o la presencia de afectación hepática. Esto sugiere que deben de existir factores individuales inmunológicos u otros no determinados que pueden condicionar la aparición de estas glomerulonefritis en la población trasplantada.

EN LOS TRASPLANTES RENALES CON RIESGO DE RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO DOS DOSIS DE DACLIZUMAB PERMITEN SUSTITUIR EFICAZMENTE LOS ANTICALCINEURINICOS EN EL POST-TRASPLANTE INMEDIATO.

E González, JC Herrero, E Gutiérrez, E Morales, B Espejo, A Martínez, B Bueno, M Valentín, B Bueno, M Praga, JM Morales, A Andrés. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Los Anticuerpos (Ac) monoclonales anti receptor de IL-2 y los fármacos inhibidores de la calcineurina - Ciclosporina A(CSA) o Tacrolimus (TAC)- comparten similares fines en su acción inmunosupresora al impedir los efectos de la IL-2. Daclizumab (un Ac monoclonal humanizado anti receptor de IL-2) se ha mostrado eficaz y seguro en la prevención del rechazo agudo, administrado junto a la CSA, en cinco dosis, separadas entre ellas 15 días. Hay pocas experiencias que describan la eficacia de la sustitución de los anticalcineurínicos por Ac anti receptor de IL-2, cuando hay alto riesgo de nefrotoxicidad. Presentamos nuestra experiencia en la utilización de Daclizumab en el post-trasplante inmediato como terapia sustitutiva de los anticalcineurínicos en pacientes con riesgo de retraso en la función de injerto, por ser los donantes >60 años (4 casos) o por presentar estos un fracaso renal agudo (1 caso). Los receptores fueron 5 (4V,1M), con una edad media de 69±8 años (57-77). Cuatro de ellos recibieron riñones de donantes >60 años (3V,1M) (67±3 años) y otro de un donante varón de 56 años con un aumento agudo de la creatinina sérica hasta 3,7mg/dl. La media de incompatibilidades HLA fue de 3.6±0.9. La inmunosupresión inicial se realizó con Zenapax 1 mg/Kg/d, esteroides y micofenolato mofetil. La CSA o el TAC se administraron al comenzar la mejoría de la función renal a dosis crecientes para alcanzar niveles terapéuticos. El tiempo medio libre de CSA o TAC post-trasplante de los receptores fue de 4.2±2 días. Los niveles medios de TAC en el día 10 post-trasplante fueron de 8.8±3.3 ng/ml y el nivel de CSA fue de 199 ng/ml. El día 15 se administró una segunda dosis de Daclizumab de 1mg/Kg. El tiempo de seguimiento medio ha sido de 47±16 días (28-68). Ningún receptor requirió hemodiálisis post-trasplante, excepto el del donante con creatinina sérica elevada que necesitó 4 sesiones. La incidencia de rechazo agudo ha sido nula hasta el momento. No se ha producido ninguna pérdida de injerto ni exitus. En ningún caso ha aparecido infección por CMV. Al final del seguimiento todos los injertos funcionan con una media de creatinina sérica de 1.24±0.9 mg/dl. **En conclusión:** la sustitución transitoria de los anticalcineurínicos por Daclizumab en el postrasplante renal inmediato, para evitar su nefrotoxicidad cuando hay riesgo de retraso en la función del injerto, ha sido eficaz y segura con una baja incidencia de necrosis tubular, y sin que hayan aparecido rechazos agudos. Esta filosofía terapéutica abre la puerta a la utilización de una sola dosis de Daclizumab si los niveles de CSA o FK son buenos en el día 15 de evolución.

## Evolución postrasplante renal de los pacientes VHC positivos en relación al tratamiento previo con interferón alfa-2b: experiencia en nuestro centro

González Roncero, F. M.; Gentil, M.A.; Valdivia, M. A.; Algarra, G.; Pereira, P.; Toro, J.; Sayago \*, M.; Mateos, J. Servicios de Nefrología y Digestivo\*, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

**Pacientes y métodos** Análisis retrospectivo de la evolución de todos los pacientes VHC positivos sometidos a trasplante renal (TR) de cadáver en nuestro hospital entre el 1-01-97 y el 30-06-02 (N=38), en cuanto a supervivencia (SV), bioquímica hepática y replicación viral. En 7 casos se había obtenido negativización sostenida de RNA-VHC mediante tratamiento con interferón durante la diálisis; en otros 6 casos la terapia fue inefectiva o no tolerada; en los restantes, no se realizó tratamiento por diversos motivos. Como control, se emplearon los pacientes VHC negativos trasplantados en el mismo periodo (N=273).

**Resultados** Los VHC positivos no mostraban diferencias significativas respecto a edad, sexo, patología asociada, tipo de donante y pautas de inmunosupresión empleadas. En cambio, presentaban mayor tiempo de espera en diálisis ( $4658 \pm 2100$  días vs  $1306 \pm 1436$ ,  $p < 0.0001$ ), más retrasplantes (26% vs 5%,  $p < 0.0001$ ) y mayor tasa de inmunizados (PRA pico  $> 50\%$ : 55% vs 18%,  $P < 0.0001$ ). Las SV al primer año del receptor (88 % vs 97 %, P long-rank 0.010) e injerto (76% vs 89%,  $p: 0.024$ ) son claramente inferiores en el grupo VHC positivo. Los 7 enfermos tratados con éxito pre-TR tenían características similares al conjunto de los VHC positivos respecto a los factores antes citados. Sin embargo, la evolución post-TR se sitúa muy cercana al grupo de pacientes VHC negativos: ningún fallecimiento y pérdida de un solo órgano por problemas urológicos, permaneciendo los otros 6 con excelente situación (el RNA-VHC continua negativo en todos los casos, y los datos analíticos y clínicos de función hepática son normales).

**Conclusiones** Los pacientes VHC positivos trasplantados recientemente en nuestro centro presentan una peor SV de paciente e injerto con respecto al resto, tal vez en relación a una mayor incidencia de determinados factores de riesgo (diálisis pre-TR muy prolongada, elevada proporción de retrasplantes e hiperinmunizados). Dentro de los pacientes VHC positivos, los tratados eficazmente con interferón presentan una excelente evolución del problema hepático (ningún caso de reactivación de la replicación viral) con un comportamiento global muy cercano al del grupo VHC negativo.

## Uso de la eritropoyetina humana recombinante en trasplantados renales con función estable de su injerto

Guirado Perich, L; Díaz Gómez, JM; Ortiz Herbener, F; García Trabanino, R; Garra Moncau, N; Sainz Beltrán, Z; Alcaraz Asensio, A; Solà Puigjaner, R.  
Unidad de Trasplante Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain.

**Introducción** El uso de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) sobre el tratamiento de la anemia en el paciente con insuficiencia renal crónica está ampliamente extendido y concretado. Sin embargo, queda por determinar la dosis requerida por los pacientes trasplantados renales con función estable de su injerto que tienen Hb  $< 12$  gr% y que, en ausencia de otras causas, la anemia se atribuye a un déficit de EPO.

**Material y métodos** Se estudia en un grupo de 50 trasplantados renales con función estable de su injerto el efecto de la (rHuEPO) sobre la serie roja, tensión arterial, función renal, proteinuria y la relación con otros factores como son determinados inmunosupresores, IECAS, ARA2 y valores antropométricos de donante y receptor. Dividimos los pacientes en 3 grupos según su función renal (A creatinemia  $< 150 \mu\text{mol/l}$ , B  $151-250 \mu\text{mol/l}$  y C  $> 250 \mu\text{mol/l}$ ). Se siguen durante 1 año.

### Resultados

1. La función renal no se altera por el uso de la rHuEPO en ninguno de los tres grupos (Creatinina plasmática al inicio, 6 meses y 12 meses: Grupo A 106, 107, 122  $\mu\text{mol/l}$ ; Grupo B 190, 210, 220  $\mu\text{mol/l}$ ; Grupo C 351, 389, 315  $\mu\text{mol/l}$ )
2. La proteinuria tampoco presenta alteraciones al final del periodo de seguimiento
3. El número de fármacos para alcanzar un correcto control de cifras tensionales es el mismo que al principio del estudio en los 3 grupos
4. El grado de insuficiencia renal y la Hb de partida determinan el tiempo necesario para alcanzar una Hb  $> 12$  gr% (Grupo A 2 meses, Grupo B 3 meses, Grupo C 6 meses) y la dosis media semanal de rHuEPO requerida (Grupo A 3000 UI sc, Grupo B 4000 UI sc y Grupo C 7500 UI sc)
5. El uso de IECAS o ARA2 aumenta las necesidades de rHuEPO dentro de cada grupo.

## Utilidad de la Timoglobulina® en el tratamiento de la disfunción inicial del injerto del paciente trasplantado renal

Guirado Perich, L; Díaz Gómez, JM; Garra Moncau, N; Sainz Beltrán, Z; Ortiz Herbener, F; García Trabanino, R; Alcaraz Asensio, A; Solà Puigjaner, R.  
Unidad de Trasplante Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain.

**Introducción, material y métodos** Estudiamos la evolución de 75 pacientes trasplantados renales en nuestro centro entre enero de 1999 y diciembre de 2001 que sufrieron una disfunción inicial de su injerto. La inmunosupresión se realizó con un anticalcineurínico (ciclosporina 9 mgr/kg/día v.o. o tacrolimus 0.1 mgr/kg/12 horas v.o.) juntamente con micofenolato mofetil (1 gr/12 horas v.o.) y prednisona. En caso de disfunción inicial del injerto se procedía a la sustitución del anticalcineurínico por Timoglobulina® (1,25 mg/kg/día por vía central) durante una semana y ajustando la dosis diaria a recuento linfocitario deseado.

**Resultados** De 75 pacientes con una disfunción inicial, 74 experimentaron una resolución de la misma con el tratamiento mencionado. La media de días necesaria para iniciar una mejoría de función renal que permitiera abandonar el tratamiento sustitutivo renal fue de 6.5 días. La cantidad media de diálisis fue de 2.3/paciente. Ninguno de ellos sufrió una enfermedad del suero ni requirió la retirada del mismo por efectos secundarios. La duración media del ingreso hospitalario fue de 21 días. Las supervivencias de paciente e injerto fueron del 94.5 % y del 89.5 % al año del trasplante. La creatinemia media a los 3, 6 y 12 meses fue de 174, 171 y 157  $\mu$ mol/l. La proteinuria de 0.73, 0.56 y 0.34 gr/día en el mismo período. El porcentaje de rechazo agudo fue del 17 %, no existiendo en ningún caso más de 1 episodio de rechazo. Un 21 % sufrió una infección por CMV, aunque con correcta respuesta al ganciclovir en todos los casos. El 50 % de casos de pérdida del injerto fueron por muerte del paciente de causa cardiovascular. No se detectaron procesos neoplásicos en ningún paciente de esta serie.

**Conclusiones** El uso de Timoglobulina® en el tratamiento de la disfunción inicial del injerto en el trasplante renal permite unos buenos resultados en cuanto a la función alcanzada a corto y medio plazo y se acompaña de una excelente tolerancia al mismo. El índice de infecciones oportunistas por CMV es del 21 % y no se han dado casos de neoplasias en los 3 primeros años de seguimiento.

## Trasplante hepatorenal simultáneo con cross-match positivo en pacientes hipersensibilizados

Gutiérrez, A. (1); Torregrosa, J.V. (1); Mila, J. (2); Martorell, J. (2); Oppenheimer, F.(1)  
(1) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Baecelona, Spain.

**Introducción** Los satisfactorios resultados del trasplante hepático no se modifican ante la presencia de un cross-match positivo (CMP) pretrasplante. Sin embargo, un CMP sí constituye una contraindicación formal para el trasplante renal aislado. Mediante mecanismos no aclarados, en el trasplante hepatorenal simultáneo (THRS), se modifica la respuesta alógena del receptor. El papel protector del injerto hepático sobre el renal, posiblemente se extienda también a la posibilidad de realizar THRS con CMP. Nuestro centro ha realizado desde 1993 un total de 21 THRS. Dos casos fueron realizados con CMP pretrasplante.

**Objetivo del estudio** Analizar retrospectivamente nuestra experiencia y resultados en el THRS con CMP. Material y métodos: Se trata de 2 mujeres con cirrosis hepática VHC, en hemodiálisis (HD) periódica, e hiperinmunizadas (Tabla 1). Paciente A; THRS con 30 años, hipoplasia renal, inició HD a los 15 años, primer trasplante renal (PTR) a los 18, reinició HD 2 años después. Paciente B; THRS con 57 años, GNRP, inició HD con 47, PTR a los 52 años, y reinició HD con 54.

**Resultados** Se realizó crossmatch mediante citometría de flujo, observándose negativización de la prueba ya a las 48 h postrasplante, y positividad a los 15 días postrasplante, manteniéndose positiva posteriormente. Los pacientes recibieron inmunosupresión mediante Timoglobulina (4 y 5 dosis respectivamente), Ciclosporina, y Prednisona. Uno de los pacientes presentó un episodio de rechazo agudo de ambos injertos a los 10 días postrasplante, tratado exitosamente mediante bolus de metilprednisolona. En ambos pacientes la evolución a largo plazo, con un seguimiento de 23 y 20 meses ha sido satisfactoria, manteniendo ambos injertos funcionantes (Tabla 2).

**Conclusiones** Tanto la revisión de nuestra experiencia, como de las pequeñas series publicadas, sugieren que el CMP en el THRS no constituye una contraindicación para el trasplante, y ofrece buenos resultados para injertos y pacientes a medio-largo plazo.

<b>Tabla 1</b>	Maximos	Pre-trasplante	<b>Tabla 2</b>	Creatinina	GOT	GPT	GGT	Bil total
----------------	---------	----------------	----------------	------------	-----	-----	-----	-----------

### **EL TRASPLANTE RENAL( TXR) ES UNA TERAPIA ADECUADA PARA EL PACIENTE DIABETICO TIPO II (DM II) CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL (Irt).**

E Gutierrez, JC Herrero, A Martínez, E González, E Morales, A Torres, B Espejo, MA Muñoz, M Valentín, B Bueno, M Praga, JL Rodicio, JM Morales, A Andrés. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La edad y los importantes riesgos de aterosclerosis que presentan los DM II les han privado en el pasado del acceso a terapias como el TxR. Sin embargo, en los últimos años los avances en la cirugía y en los tratamientos inmunosupresores, y una mayor disponibilidad de órganos de donantes mayores, han abierto las puertas del TxR a estos enfermos. No obstante, hay pocas experiencias que describan los resultados del TxR en estos grupos de pacientes. Desde Enero 1990 a Diciembre 2001 se realizaron en nuestro Hospital 1271 Tx, 31 fueron en DM II. De ellos, 5 se hicieron antes de 1997, y los otros 26, después. 6 pacientes recibieron un Tx doble renal. El seguimiento medio fue de  $32\pm 26$  meses (rango 5-136). La edad media (EM) del receptor fue  $59\pm 7$  años (44-72), con un tiempo medio en diálisis de  $31\pm 47$  meses (4-276). La EM de los donantes fue de  $55\pm 20$  años (2-80), con una Cr sérica preextracción de  $0.8\pm 0.2$  mg/dl (0.3-1.2). El tiempo de isquemia fría fue de  $21\pm 5$  horas (5-29). La terapia inmunosupresora fue triple terapia con esteroides, micofenolato mofetil y CsA o FK506. La incidencia de Necrosis Tubular Aguda fue del 39%, con una duración media de  $9\pm 3$  días (3-16), con una media de  $2\pm 1.5$  (0-6) diálisis por paciente. El 16% de los pacientes presentó Rechazo Agudo. Hubo 2 casos de No Función Primaria, en ambos casos por exitus del receptor. Al final del seguimiento, 4 pacientes habían fallecido: 1 por cardiopatía isquémica y los otros 3 por cuadros de fracaso multiorgánico. En el seguimiento, 5 injertos no funcionan: 4 por exitus del receptor (2 con injerto funcionante) y 1 por rechazo crónico. La media de cr sérica a los 12, 24 y 36 meses, fue de  $1.4\pm 0.5$ ,  $1.5\pm 0.6$  y  $1.6\pm 0.5$  mg/dl, respectivamente. La supervivencia actuarial del receptor en el mismo periodo de 12, 24 y 36 meses, es de 93.5%, 89% y 82%. En el mismo tiempo, la supervivencia actuarial del injerto fue de 93.4%, 89% y 82%. La supervivencia del injerto si censurásemos el exitus de los pacientes con riñón funcionante, sería del 93.5% a los 12, 24 y 36 meses. En conclusión, el TxR en pacientes DM II con IRt logra restituir la función renal en un alto porcentaje de pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta que la mortalidad es superior a otros grupos sin riesgos, probablemente debido la edad de los pacientes y a las complicaciones sistémicas de la diabetes.

### **EL FRACASO RENAL AGUDO DEL DONANTE EN MUERTE CEREBRAL NO CONTRAINDICA LA DONACIÓN RENAL.**

E. Gutiérrez, E. González, A. Martínez, JC. Herrero, E. Morales, A. Torres, B. Espejo, B. Bueno, M. Valentín, B. Domínguez-Gil, MA Muñoz, JM Morales, A. Andrés. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

La muerte cerebral crea una inestabilidad hemodinámica que en ocasiones llega a producir un fracaso renal agudo. En general los deterioros agudos de la función renal de causa hemodinámica, bien funcionales o ya establecidos en necrosis tubular son reversibles. A pesar de ello, clásicamente, los donantes en muerte cerebral con deterioro agudo de la función renal han sido desechados para trasplante renal por la mayoría de los grupos de trasplante. Hasta el momento hay pocas experiencias que describan los resultados del trasplante renal con riñones de donantes con fracaso renal agudo. Sin embargo, la escasez de órganos para hacer frente a las amplias listas de espera ha hecho que se flexibilice este criterio de exclusión. Presentamos nuestra experiencia de trasplantes renales realizados con riñones de donantes que presentaban deterioro agudo de la función renal: Creatinina sérica (Crs)  $\geq 2$ mg/dl. Los receptores fueron N=25 (56%V, 44%M) con una edad media de  $45.4\pm 10.33$  y los donantes N=25 (76%V, 24%M) con edad media  $38.8\pm 15.5$  y una Crs media de  $2.56\pm 0.74$  ( $r$  2-7). La inmunosupresión fue con doble o triple terapia basada en esteroides, ciclosporina o tacrolimus y micofenolato o imurel. En 12 pacientes se hizo terapia secuencial en 11 con Atgam y en 1 con Timoglobulina. El tiempo de seguimiento fue de  $59.84\pm 45.26$  siendo la incidencia de no función primaria nula. La incidencia de NTA posTx fue de un 64% con una duración media de  $9.4\pm 8.28$ . La incidencia de RA fue de un 32% (8/25). La supervivencia del injerto fue de un 80% (1 pérdida por rechazo crónico, 2 por rechazo agudo, 1 por recidiva de enfermedad primaria y 1 por exitus del paciente con riñón funcionante) La supervivencia del paciente es de un 92% (1 exitus por suicidio y un exitus de causa no aclarada). La Crs al mes fue de  $1.78\pm 0.64$ , al año de  $1.32\pm 0.28$  y al final del seguimiento de  $1.27\pm 0.23$ . En resumen, los donantes con fracaso renal agudo por deterioro hemodinámico en el proceso de su muerte cerebral son válidos para trasplante renal, presentando excelentes creatininas séricas y supervivencia del injerto, con nula incidencia de no función primaria del injerto. En conclusión, el fracaso renal agudo del donante en muerte cerebral no contraindica la donación renal.

### Perfil de riesgo cardiovascular (RC) tras el trasplante renal (TX) en pacientes sin diabetes antes del implante: Ciclosporina versus Tacrolimus

Hernández, D(1); Alvarez, A(1); Torres, A(1); Oppenheimer, F(2); Cobo, M(1); González-Posada, JM(1); Jiménez, A(3); Lorenzo, V(1); Torregrosa, V(2)

(1) Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain. (2) Unidad de Trasplante, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, Spain. (3) Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

Los anticalcineurínicos (IC) contribuyen al RC posTx, pero esto ha sido poco investigado en pacientes sin diabetes preTx. Estudiamos 191 pacientes sin diabetes preTx con injerto funcionando durante al menos un año ( $2.8 \pm 1.2$  a.), que recibieron Neoral ( $n=100$ ) ó Tacrolimus (Tac;  $n=91$ ). Los factores de RC preTx fueron similares en ambos grupos. La proporción de diabetes posTx

(9 vs 6%), HbA1c y tasa de HTA (73 vs 63%) no fueron diferentes. La hiperlipidemia fue más frecuente en aquellos que recibieron Neoral (58 vs 31%;  $P=0.0001$ ) con cifras de colesterol significativamente más elevadas a los 3 ( $232 \pm 47$  vs  $202 \pm 42$ ;  $p=0.0001$ ),

6 ( $232 \pm 49$  vs  $205 \pm 41$ ;  $P=0.0001$ ) y 12 meses posTx ( $217 \pm 50$  vs  $202 \pm 40$  mg/dl;  $P=0.028$ ), a pesar de recibir más hipolipemiantes

(49 vs 15%;  $P=0.0001$ ). Para identificar factores predictores de hiperlipidemia se realizó un análisis de regresión logística (tabla).

La interacción entre IMC preTx y tipo de IC, demostró que el efecto hiperlipémico de Neoral fue más relevante en los pacientes con IMC preTx  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (CsA 55 vs Tac 23%;  $p=0.0001$ ), frente a IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> (CsA 58 vs Tac 42%;  $P=0.341$ ). En resumen, el empleo de Neoral en pacientes no diabéticos confiere mayor riesgo de hiperlipemia posTx, y esto es más acusado en enfermos con IMC preTx  $< 25$ . En estos pacientes parece prudente individualizar la inmunosupresión.

	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad	1.04 (1.01-1.07)	0.002

### RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL (TxR) EN RECEPTORES MAYORES DE 70 AÑOS. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO.

JC Herrero, E Gutiérrez, A Martínez, E González, E Morales, MA Muñoz, M Valentín, B Bueno, M Praga, E Hernández, JM Morales, JL Rodicio, A Andrés. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En la última década se han desvanecido los límites de edad para el acceso a la diálisis. De forma paralela el paciente mayor ha entrado a ser candidato a TxR, sobre todo, en áreas donde la oferta de riñones de donantes añosos es amplia. Para algunos grupos, como el nuestro, edades tan extremas como 70 años, no han significado por sí sola, una contraindicación para el TxR. De los 1271 TxR realizados en nuestro hospital desde Enero 1990 a Diciembre 2001, 41 (3%) fueron en receptores  $> 70$  años (35 Tx simples y 6 Tx dobles). El seguimiento fue  $31 \pm 22$  meses (4-118 meses). La edad media de los donantes fue  $69 \pm 12$  años (15-85). La edad media de los receptores fue de  $72 \pm 2$  años (70-80), con un tiempo medio en diálisis de  $28 \pm 26$  meses (3-87). El tiempo de isquemia fría fue  $23 \pm 3$  horas (17-30 h). La inmunosupresión fue a base de triple terapia con esteroides, CsA y micofenolato mofetil en el 92.7% de los Tx. El 58.5% presentaron Necrosis Tubular Aguda, con una duración media de  $9 \pm 4$  días (3-20), y  $2 \pm 1$  (1-5) diálisis por paciente. Sólo hubo 2 casos de No Función Primaria; 1 por exitus del paciente y otro por complicación intra operatoria. La incidencia de Rechazo Agudo fue del 12%. A los 2 años del seguimiento, la Crs fue de  $1.7 \pm 0.9$  mg/dl. La supervivencia actuarial del receptor a los 12, 24 y 36 meses, fue de 82.5%, 82.5% y 75% respectivamente. En el mismo periodo, la supervivencia actuarial del injerto, si censurásemos los exitus de los pacientes con injertos funcionantes, fue de 89.5%, 86% y 68%. Las complicaciones fundamentales han sido: infección por citomegalovirus en el 17%, linfocitos en el 12%, ureterales (estenosis y fistulas) en el 14.5%, de la herida quirúrgica (dehiscencias, infecciones, seromas complicados) en el 17%, e infecciones por herpes virus en el 17%. Al final del seguimiento, 9 (22%) pacientes fallecieron: 3 por cardiopatía isquémica, 3 por sepsis, 1 por hemorragia digestiva no controlada, 1 durante una cirugía y 1 por tumor (neo de pulmón). En el mismo seguimiento, hubo 18 pérdidas del injerto: 9 por exitus del receptor, 7 por Rechazo Crónico y 2 por complicaciones quirúrgicas. **Conclusión:** El TxR en pacientes mayores de 70 años, presenta unos buenos resultados a medio plazo. La principal causa de pérdidas del injerto es el fallecimiento del paciente, como cabría esperar por la edad de los receptores.



## Determinación del índice pico-valle de Doxazosina GITS mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas en trasplantados renales hipertensos

Ibernon Vilaro, M (1); Martinez Castelao, A (1); Moreso Mateos, F (1); Sarrias Lorenz, X (1); Sanz Burgoa, V (2); Grinyo Boira, JM (1) (1) Nefrología, Hospital Bellvitge. Csub., Hospitalet Ll. Barcelona, Spain. (2) Pfizer España

El índice pico-valle (T/P) ayuda a optimizar la respuesta terapéutica a los agentes antihipertensivos.

**Objetivo** En pacientes portadores de un TR hipertensos sin tratamiento farmacológico previo o tratados con doxazosina en monoterapia, hemos estudiado la seguridad y eficacia de la introducción o cambio a doxazosina formulación GITS.

**Pacientes y métodos** Veinte pacientes, 10 h y 10 m, con edad m. 52,5 + 10,9 años, que recibieron un TR bajo inmunosupresión con ciclosporina A (CsA) o tacrolimus presentaban HTA leve-moderada, definida según criterios de la OMS. Basalmente y a las 12 semanas del cambio a doxazosina GITS se obtuvieron PAS, diastólica (PAD), PA media (PAM), P Pulso (PP), así como parámetros bioquímicos y hematológicos habituales. La MAPA basal se repitió a las 12 semanas del cambio terapéutico, calculando entonces el índice T/P, clasificando a los pacientes en "respondedores", (con I.T/P > 50%, n=10, o "no respondedores" I.T/P < 50%, n=10).

**Resultados** Se expresan los resultados basales y a la semana 12ª:

	Respondedores	No respond.	p
Evolución TR (años)	8,6 + 5,5	8,5 + 5,6	ns
PAS basal/12 s. (mm Hg)	147+23/ 144+22	147+14/ 149+15	ns
PAD "	89+15/ 83+12	94+8/ 93+8	ns
PAM "	109+16/ 103+11	110+7/113+9	ns
PP "	58+14/ 61+25	53+13/ 58+10	ns
Creatinina " (umol/l)	161+64/ 141+66	129+34/ 133+34	ns
Proteinuria (gr/d)	0,2+0,3/0,3+0,2	0,4+0,4/0,4+0,5	ns
Dosis Doxa 12 s. (mg/d)	5,5 + 3	5,8 + 3	ns
Índice T/P	0,70 +0,13	0,17 +0,14	0,001

El 50% de pacientes presentó un índice T/P > 50%. No se observaron diferencias significativas en la PAS, PAD, PAM, PP, creatinina, proteinuria y nivel CsA en el momento basal ni a las 12 semanas entre los dos grupos. La PAD descendió más en el grupo "responder", aunque la diferencia no fue significativa. Todos los pacientes excepto 2 (ambos en el grupo "responder") mostraron en la MAPA un comportamiento como "non-dippers" (ausencia de caída fisiológica de la PA nocturna). La tolerancia global así como la metabólica fueron excelentes, sin modificación de colesterol total (5,6+0,9/5,5+0,6; 5,1+0,5/5,15 +0,6, p=ns), triglicéridos (1,04+0,3/1,08+0,4; 0,96+0,3/1,03+0,4 p=ns), glucemia, ácido úrico ni Hb. Conclusión. Doxazosina GITS constituye un fármaco seguro y eficaz en el control de la HTA leve-moderada del paciente trasplantado renal hipertenso. El tratamiento con doxa GITS contribuye al control de la PA sin inducir cambios metabólicos, siendo útil en monoterapia o asociado a otros agentes antihipertensivos.

## SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE (SLPT) EN RECEPTORES ADULTOS DE TRASPLANTE RENAL (TR). Características clínicas y relación con el virus de Epstein-Barr.

R Lauzurica, C Frias, B Bayés, A Hernandez, J Bonet, N Fontseré, A Jimenez, V Ausina, R Romero. Unidad de trasplante renal. Servicio de Nefrología. H Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona.

Los SLPT constituyen la 2ª causa de cáncer después del de piel en el TR. **Objetivo:** Analizar los SLPT aparecidos en nuestra población trasplantada; sus características clínicas y su relación causal con el virus de Epstein-Barr (VEB). **Pacientes:** 368 TR de donante cadáver. **Resultados:** 5 casos de SLPT en 4 pacientes (1.3%). Sexo: 3M/1H. Edades: 34 -70 a. Tres recibieron inducción con sueros antilinfocitarios. Todos eran seropositivos frente al VEB preTR. La aparición del SLPT ocurrió entre 9 y 117 meses postTR. 3 TR desarrollaron un linfoma monoclonal B: en dos un primario cerebral; en la 3ª, se localizó en colon, retroperitoneo, injerto renal y piel (lesiones metastásicas). El otro desarrolló un linfoma intestinal monoclonal T, 55 meses después del TR; fue tratado con cirugía y poliquimioterapia sin retirar la inmunosupresión (prednisona + CsA) con remisión completa; 62 meses después (117 meses postTR), desarrolló una gran masa en la base de la lengua y amígdalas que histológicamente correspondió a un SLPT policlonal "atípico" de células T y B. La carga viral (PCR semicuantitativa) del VEB se elevó siempre hasta las 500-1000 copias (basalmente entre 0-50 copias). Todas las muestras de tejido analizadas fueron VEB+. La mortalidad fue del 100%. **Conclusiones:** Heterogenicidad de los linfomas en nuestra población trasplantada, aunque la presentación cerebral primaria, muy poco frecuente, constituye dos de nuestros pacientes. Posibilidad de recurrencia con tipos distintos de SLPT. Altísima mortalidad. Relación demostrada en todos nuestros casos (B y T) con el VEB. Valor de la carga viral del VEB.

## INFECCIÓN DISEMINADA POR VIRUS VARICELA ZOSTER (VVZ) EN RECEPTORES ADULTOS DE T. RENAL. IMPORTANCIA DEL MICOFENOLATO MOFETILO (MMF).

R Lauzurica, B Bayés, C Frias, N Fontseré, A Hernandez, J Bonet, R Romero.  
Unidad de trasplante renal. Servicio de Nefrología. H Univ. "Germans Trias i Pujol". Badalona

La infección por VVZ puede presentarse como varicela (infección 1º) o como herpes zoster en reactivación. La forma diseminada después del TR y en adultos seropositivos es muy rara, pero de gran importancia por la severidad del cuadro y su elevada tasa de mortalidad. El MMF ha sido descrito como potenciador de la infección. **Objetivo:** Estudiar la incidencia de infección diseminada por VVZ en nuestra población trasplantada (368 pacientes). **Resultados:** 3 pacientes (0.8%) sufrieron esta infección de 23 a 46 meses después del TR. Los 3 eran varones (30, 37 y 56 años) y los 3 seropositivos (VVZ) preTR. **Diagnostico:** clínica (erupción vesicular típica de inicio generalizado y sin afectación dermatómica) e identificación de VVZ en el cultivo del fluido vesicular. Uno había recibido sueros antilinfocitarios, y los tres tomaban MMF (2 CsA y 1 TC; todos prednisona). En dos existían contactos previos con niños afectados de varicela. Uno de los pacientes acudió a urgencias por dolor abdominal y refiriendo aparición de vesículas típicas días antes. Se evidenció una transaminitis. Se retiró el MMF y se inició tratamiento con aciclovir I.V. (10 mg/Kg/12 horas). Presento una insuficiencia respiratoria aguda por neumonitis. Falleció 4 días después en fallo multiorgánico. Este paciente desarrolló la infección 46 meses después del TR y solo 2 ½ meses de la introducción de MMF por rechazó crónico. Los dos pacientes restantes consultaron casi de forma inmediata a la aparición de las primeras lesiones vesiculares generalizadas. La retirada del MMF así como el uso del aciclovir I.V. (10 mg/Kg/día) permitió un curso clínico sin problemas. **Conclusiones:** Baja incidencia de VVZ diseminada en TR adulto. Mortalidad relacionada con un diagnóstico/tratamiento tardío. Relación de estos episodios y el MMF:

## PROFILAXIS EN LA PRIMOINFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CON UNA PAUTA "CORTA" DE GANCICLOVIR(G). Experiencia de un centro.

R Lauzurica, B Bayés, C Frias, A Hernandez, N Fontseré, R Romero.  
Unidad de trasplante renal. Servicio de Nefrología. H. Universitario "Germans Trias i Pujol". Badalona.

La profilaxis (antivirales, gammaglobulina específica) frente al citomegalovirus (CMV) ha demostrado ampliamente su eficacia. El G suele ser utilizado en profilaxis a dosis elevadas y durante largos periodos de tiempo (3 meses), con el fin añadido de reducir la frecuencia de recurrencias y resistencias al fármaco. **Objetivo:** Analizar los resultados de una pauta de profilaxis "corta" y de "dosis baja" de G en TR de alto riesgo (R-/D+). **Pacientes y métodos:** De 07-97 al 07-02 : 15 pacientes eran R(-) y recibieron un TR de un D(+). Pauta de G: G i.v. (de 1.25 a 5 mg/Kg/día según función renal) durante una semana seguidos de G oral (500 mg/8-12 horas según IMC) otras 3 sem. **Resultados:** 15 pac. (14H;1M; edad:, 19-69 a.). Dos recibieron inducción con sueros antilinfocitarios; todos CTD; 12 TC; 3 CsA; 11 MMF y 3 AZA. 13/15 desarrollaron primoinfección; 2/15 (2 y 25 meses posTR) no han seroconvertido. Diagnostico de CMV de 33 a 78 días después del TR (X\_ 48 días). Clínica: febrícula/fiebre en 11; leuco-trombopenia en 3; transaminitis leve en 3; deterioro de función renal en 1. En dos la primoinfección fue asintomática. 1 infección oportunista con pneumocistis carini. Diagnostico por antigenemia y en uno por seroconversión. Solo 3 necesitaron ingresar. No se observaron ni recurrencias de la infección, ni resistencias al fármaco. **Conclusiones:** una pauta corta en tiempo y dosis de G, permite sino disminuir la primoinfección (aunque dos de nuestros pacientes no han seroconvertido), sí claramente los efectos de ésta. El hecho de que solo tres pacientes de 13 precisaron de ingreso habla de la "levedad" conseguida en la primoinfección. Destacamos también la no aparición de recurrencias ni de resistencias.

## Efectos hidrodinámicos y bioquímicos de la perfusión hipotérmica de riñón aislado según el tipo de bomba utilizada y la solución de perfusión

Lledó García, E (1); Díez Cordero, JM (1); Hernández Fernández, C (1); García Barreno, P (2); del Cañizo López, JF (2) (1) Urología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. (2) Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Objetivos** Objetivar la presencia de óxido nítrico durante la perfusión a 4°C de riñón aislado y su posible relación con la evolución de la resistencia vascular del órgano durante el procedimiento.

**Material y método** Utilizamos 16 cerdos. Tras nefrectomía bilateral realizamos 32 perfusiones hipotérmicas de riñón aislado de 180 minutos. Evaluamos 2 factores: tipo de bomba (rodillos -BR- y pulsátil de vacío -BP-) y solución utilizada para la perfusión (Eurocollins -EC- y Belzer-gluconato -B-). Ambas bombas estaban acopladas a un dispositivo informático que permite monitorizar y modificar los parámetros térmicos e hidrodinámicos (temperatura de la perfusión, flujo (FPR), presión de perfusión renal (PPR) y resistencia vascular renal (RVR). Todos los riñones fueron perfundidos a flujo constante a 4°C. Se tomaron muestras de líquido de perfusión a tiempos definidos para determinar metabolitos de óxido nítrico (MON) (nitritos y nitratos). Realizamos pesaje y estudio histológico.

**Resultados** Detectamos diferencias significativas en el peso del órgano perfundido en relación al tipo de solución (mayor incremento con EC). Observamos nueva aparición de MON en la solución de perfusión. La concentración de MON se incrementó durante la perfusión y sus niveles mantuvieron una relación inversa con la RVR. Los valores mayores de MON y menores de RVR se observaron al utilizar BP y solución B. Histológicamente, los riñones perfundidos en BR con EC mostraban intenso edema glomérulo-tubular en comparación a las perfusiones hechas en BP con B.

**Conclusiones** La microcirculación renal responde a 4°C activamente al tipo de onda de perfusión y a la solución utilizada. Estos cambios pueden ser objetivados en tiempo real. Parece haber nueva aparición de MON durante el proceso de perfusión. La concentración de esas moléculas mantiene una relación inversa con los valores de RVR. Finalmente, la solución B y el modelo de BP proporcionan mejores resultados hidrodinámicos e histológicos.

FIS 96/0561

## Evaluación de la liberación de ldh durante la perfusión hipotérmica en maquina de riñón aislado

Lledó García, E (1); Díez Cordero, JM (1); Hernández Fernández, C (1); García Barreno, P (2); del Cañizo López, JF (2) (1) Urología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. (2) Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Objetivos** Caracterizar la aparición de lactato deshidrogenasa (LDH) en el medio durante la perfusión hipotérmica a 4°C de los riñones aislados, así como las diferencias según el modelo de bomba usado.

**Material y método** Practicamos en 13 cerdos nefrectomía bilateral transperitoneal. Realizamos 26 perfusiones hipotérmicas de riñón aislado de 180 minutos a presión constante de 40 mmHg con solución Belzer mediante 2 modelos de bomba: rodillos -BR- y pulsátil de vacío -BP, diseñado en nuestro laboratorio-, ambas acopladas a un dispositivo informático. El sistema calculaba de forma continua el valor instantáneo de resistencia vascular renal (RVR). Se tomaron muestras de líquido de perfusión para determinar LDH a tiempos definidos. Antes de finalizar el procedimiento se inyectaron por vía transarterial 2 ml de azul de metileno (método de Trueta).

**Resultados** No detectamos LDH en el líquido basal (0'). Todos los órganos mostraron una reducción progresiva del valor de RVR durante la perfusión, con valores significativamente menores en la BP ( $p < 0.05$ ). No detectamos diferencias significativas en la concentración media de LDH entre ambos grupos (93.7 U/l en BP vs 45.6 U/l en BR,  $p = 0.07$ ), aunque esta concentración fue mayor en los riñones perfundidos en BP. Objetivamos mediante un modelo de regresión lineal una asociación significativa entre los niveles de LDH y el flujo medio, ( $R = 0.8$ ,  $p = 0.015$ ). Los riñones perfundidos mediante BP mostraron tras la inyección de contraste un patrón característico de distribución homogénea a diferencia de la BR que de forma predominante ofrecía un patrón de distribución parcelar, no homogéneo.

**Conclusiones** Según nuestro modelo de perfusión experimental de órgano aislado los niveles de LDH se relacionan con el porcentaje de tejido perfundido, que será mayor cuanto menor sea la RVR. La perfusión en BP es más homogénea y con menor RVR que en BR.

FIS 96/0561

### Angioplastia/stent para estenosis de arteria renal post trasplante en niños

Machado, P.G.; Nogueira, P.C.K.; De Lima, V.C.; Silva Jr., H.T.; Garcia, R.; Medina-Pestana, J.O.  
Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil.

**Objetivos** Tratamiento percutáneo (angioplastia/stent) ha obtenido gran aceptación como opción no quirúrgica para resolver estenosis de la arteria post trasplante (EAPT) en adultos. Sin embargo, la experiencia en niños está limitada por la posibilidad de complicaciones vasculares y por el resultado a largo plazo de prótesis en vasos en crecimiento.

**Métodos** Desde agosto de 1998 hasta agosto de 2001, 94 trasplantes renales pediátricos fueron realizados en niños y adolescentes con menos de 18 años [la edad media fue de 11.5 (2-17.9) años], 37 (39%) con donante cadáver (DC) y 61% (57) con donante vivo (DV). Se sospechó de una EAPT cuando se observó hipertensión refractaria y/o disfunción del injerto. Tres pacientes presentaron EAPT como empeoramiento de la función del injerto después de la introducción de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Diagnóstico clínico fue confirmado por ultrasonido con Doppler y/o angiografía.

**Resultados** EAPT fue diagnosticada en 12 (13%) de los pacientes, siendo 9 receptores de aloinjerto de DC (24%) y 3 (5%) de DV. Tiempo medio de diagnóstico fue de  $3.3 \pm 1.7$  (0.4-6.9) meses. En 9 (75%) pacientes el ultrasonido con Doppler fue realizado antes de la angiografía. Todas las pruebas fueron positivas para EAPT. Tres pacientes fueron tratados utilizando angioplastia con balón y 9 con stent. Tiempo medio de acompañamiento fue de  $13.8 \pm 11$  (0.1-27) meses. Éxito técnico inmediato fue alcanzado en todos los casos sin complicación vascular periférica. De 9 pacientes que completaron 6 meses después de la intervención, 8 (89%) tuvieron mejora de la función renal. Media de la creatinina sérica antes, 1, 3 y 6 meses después de la intervención fue de  $3.1 \pm 1.9$ ,  $1.3 \pm 0.4$ ,  $1.3 \pm 0.5$  y  $1.3 \pm 0.5$  mg/dL, respectivamente. Antes, 3 y 6 meses después de la intervención, el porcentaje de pacientes con hipertensión [75% (9/12) vs. 70% (7/10) vs. 78% (7/9), (NS)] y el número medio de drogas antihipertensivas/paciente [1.2 vs. 0.9 vs. 1.2, (NS)], respectivamente, no fueron diferentes.

**Conclusión** Obtuvimos éxito técnico y clínico en esta experiencia inicial con angioplastia/stent para tratamiento de EAPT en la población pediátrica. Es necesaria observación por un tiempo mayor, para confirmar estos beneficios.

### Eficacia y seguridad a corto plazo de la coadministración de dosis únicas diarias de Sirolimus (SRL) y Ciclosporina (CSA) en receptores de trasplante renal estables

Machado, P.G. (1); Motegi, S.A. (1); Felipe, C.R. (1); Garcia, R. (1); Moreira, S.R. (1); Di Marco, G.S. (1); Franco, M. (2); Silva Jr., H.T. (1); Medina-Pestana, J.O. (1)  
(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Disciplina de Patología, UNIFESP, São Paulo, Brasil

**Resumen** En pacientes trasplantados renales estables la coadministración de dosis únicas diarias de SRL y CSA puede mejorar la adhesión al tratamiento sin aumentar el riesgo de rechazo o toxicidad. La eficacia de la combinación de SRL y CSA puede compensar la existencia de interacción entre estas drogas y la potencialización de la nefrotoxicidad de la CSA por el SRL, por mejorar la adhesión al tratamiento a largo plazo, una vez que la administración de SRL se realiza siempre 4 horas después de la dosis matinal de CSA.

**Método** Fueron incluidos en este estudio 55 pacientes que recibían dosis fijas de 2mg. de SRL (12:00) y CSA (08:00 y 20:00). Después de la confirmación de los niveles terapéuticos de las drogas y de la función renal estable (baseline), los pacientes fueron evaluados antes de cualquier cambio realizado (período 1), dos semanas después de estar recibiendo SRL junto con la dosis matinal de CSA (período 2), dos semanas después de estar recibiendo SRL junto con una dosis única total diaria de CSA por la mañana (período 3) y mensualmente hasta la última visita.

**Resultado** No hubo rechazo agudo o pérdidas de injerto relacionadas con el cambio en la hora de la administración. Entre los pacientes que mostraron un aumento de creatinina >25%, cuarenta por ciento también presentaron altos niveles de colesterol y triglicéridos, así como elevadas concentraciones de SRL y CSA. Pacientes con niveles de creatinina >1,5 mg/dL durante la administración de SRL 4 horas después de CSA (período 01) tuvieron riesgo relativo 4,8 mayor de presentar un aumento de creatinina en las visitas de acompañamiento, después del cambio. En 11 biopsias realizadas en pacientes con aumento de creatinina, las alteraciones no fueron específicas.

**Conclusión** Coadministración de dosis únicas diarias de SRL y CSA fueron efectivas y seguras en 60% de los pacientes. El aumento paralelo entre las concentraciones de SRL y CSA y los valores de creatinina, colesterol y triglicéridos, sugieren que un

## TRATAMIENTO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA EN EL TRASPLANTE RENAL

Manrique J., Errasti P., Rossich E., Hernandez A., Pujante D., Lavilla J., García N., Purroy A.  
Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

**Objetivo:** valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con suplementos de ácido fólico y vitamina B12 durante un año en un grupo de 81 pacientes trasplantados renales (PTR) con niveles séricos elevados de Homocisteína (HC) ( $>14 \mu\text{moles/L}$ ), sobre un total de 252 PTR estudiados. Valorar su relación con otros factores de riesgo cardiovascular (RCV) y características propias del trasplante.

**Resultados:** tras un mes de tratamiento se observa una disminución significativa de los niveles de HC hasta normalizarse (de  $20,45$  a  $11,43 \mu\text{mol/L}$ ), tendencia que se mantiene tras un año de tratamiento con dosis progresivamente decreciente, sin objetivarse variaciones en la función renal (creatinina basal de  $2,1$  y  $2,18 \text{ mg/dl}$  a los doce meses).

No existen diferencias entre los grupos en función de la etiología de la insuficiencia renal. Los pacientes en tratamiento con MMF tienen menores niveles de HC ( $p<0,05$ ), no encontrando diferencias entre los grupos tratados con CsA o TCR. Se observó una correlación significativa ente niveles de HC y creatinina ( $r=0,638$ ,  $p<0,05$ ), y con el nivel de hemoglobina ( $-0,38$   $p<0,05$ ). Así como asociación con la presencia de enfermedad cardiovascular previa ( $p<0,05$ ).

No se ha observado asociación estadística con edad, HTA, hipercolesterolemia, o diabetes mellitus.

**Conclusión:** el tratamiento con suplementos vitamínicos normaliza los valores elevados de HC tras el trasplante renal y su corrección podría acompañarse de una disminución del RCV global, siendo necesarios estudios prospectivos a largo plazo. El tratamiento es eficaz, inocuo y barato y podría ser una opción coadyuvante al tratamiento de los factores clásicos como HTA o hipercolesterolemia.

P044

## INFLUENCIA DEL REGIMEN INMUNOSUPRESOR EN LA PREVALENCIA DE CÁNCER POSTRASPLANTE RENAL

R Marcén, J Pascual, A Tato, JL Teruel, ME Rivera, JJ Villafruela, M Tenorio, R Echarri, M Fernández, FJ Burgos, J Ortuño. Servicios de Nefrología y Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Objetivos:** Estudiar la incidencia de cáncer después del trasplante renal según el régimen de inmunosupresión utilizado. En 872 trasplantes realizados en 793 receptores entre Nov-1979 y Dic-2001 se ha recogido la prevalencia de tumores, tipo de tumor, tiempo de aparición, función renal, episodios de rechazo e inmunosupresión. Un total de 203 habían recibido Aza-Pred como inmunosupresión inicial, 510 CsA-Pred  $\pm$  Aza y MMF y 159 Tacrolimus-Pred  $\pm$  MMF o Aza. El seguimiento medio fue de 108, 75, y 24 meses respectivamente

**Resultados:** En total se han diagnosticado 106 tumores en 95 enfermos lo que significa un prevalencia del 12,2% y una incidencia de 19,8 casos por 1000 enfermos/año. Según la inmunosupresión la prevalencia fue del 11,8% en Aza, 13,1% en CsA y del 1,9% para Tacro y la incidencia de 13,3 1000 enfermos/año, 20,9 y 9,7 respectivamente. Los tumores cutáneos fueron el 46,2% del total, el S. de Kaposi el 7,5%, los linfomas el 7,5% y los tumores renales y de vías el 8,5. En el análisis multivariante, el sexo masculino (OR=2,27; IC 1,383-3,724;  $P=0,002$ ), la edad al trasplante (OR=1,05; 1,029-1,046;  $P=0,000$ ) y el periodo de seguimiento en años (1,13: IC 1,090-1,175;  $P=0,000$ ) fueron los principales factores de riesgo identificados. Los tumores fueron causa de fallecimientos en 26 enfermos (11,7%). No se ha diagnosticado ningún caso de sarcoma de Kaposi en los enfermos con Tacrolimus seguidos al menos 6 meses, a pesar de su presentación precoz ( $9,5\pm 6,5$  meses postrasplante).

**Conclusiones:** La incidencia de cáncer aumenta con la edad del receptor en el momento del trasplante y la duración del injerto. Los nuevos regímenes inmunosupresores no parecen aumentar la incidencia del cáncer en los primeros años y algunos tumores presentan una menor incidencia.

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NIVELES C0 Y C2 EN LA MONITORIZACIÓN DE NEORAL EN ENFERMOS CON TRASPLANTE RENAL DE LARGA EVOLUCION.

R Marcén, J Pascual, A Tato, JL Teruel, JJ Villafruela, ME Rivera, M Tenorio, R Echarri, FJ Burgos, J Ortuño. Servicios de Nefrología y Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Objetivo:** Valorar la utilidad, en la monitorización de la dosis de Neoral, de los niveles de CsA obtenidos a las dos horas de la toma (C2), medidos mediante FPIA. En 161 enfermos con trasplante funcional, con un periodo de seguimiento de  $103 \pm 44$  meses y con SCr de  $1,7 \pm 0,7$  mg/dl, se determinaron en el mismo día los niveles C2 y los niveles valle (C0).

**Resultados:** Se realizaron 620 determinaciones de C2 y otras tantas de C0 en 12 meses de seguimiento. Los niveles de C2 fueron de  $665 \pm 196$  ng/ml y los de C0 de  $173 \pm 45$  ng/ml y la dosis de Neoral  $2,9 \pm 0,9$  mg/kg/día. Los coeficientes de variación intrapaciente para C2 y C0 fueron del 20% y del 17%. La concentración de CsA a las 2 horas aumentó  $4,0 \pm 1,3$  veces (C2/C0). 23 enfermos (14,3%) tenían C2 < 450 ng/ml, 110 (68,3%) entre 450 y 850 ng/ml y 28 (17,3%) >850 ng/ml. Había una correlación entre C2 y C0 ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ) y de C2 con dosis de Neoral ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ). C0 se correlacionó inversamente con SCr ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ). Según el cociente C2/C0; 22 (13,7%) enfermos tenía una absorción baja de Neoral (C2/C0 <2.5), en 117 (72,7%) era intermedia (C2/C0 entre 2.5-5,4) y en 22 (13,7%) era alta (C2/C0 >5,4). El C2/C0 elevado se asoció con niveles bajos de C0 y elevados de C2. No hubo relación de la HTA, hiperuricemia, hipercolesterolemia y diabetes con C2 ni con C2/C0. Unos niveles de C0 >200 ng/ml se asociaron con diabetes (29%;  $p<0,01$ ). En 9 enfermos aumentó la SCr > 25% y 4 de ellos tenían niveles de C0 <150 ng/ml y C2/C0 >5,4. En 15 enfermos (9,3%) se descendió la dosis de Neoral.

**Conclusiones:** La mayor parte de los enfermos con función renal estable tenían niveles de C2 inferiores a los recomendados. La combinación niveles bajos de C0 y elevados del cociente C2/C0 pueden indicar una peor evolución del injerto. Los niveles valle elevados se asociaron a diabetes postrasplante.

## EL RETRASPLANTE NO MEJORA LA SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO EN RECEPTORES SELECCIONADOS

R Marcén, J Pascual, A Tato, JL Teruel, JJ Villafruela, ME Rivera, M Tenorio, M Arambarri, FJ Burgos, J Ortuño. Servicios de Nefrología y Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Objetivo:** Estudiar la evolución del enfermo que ha perdido un primer injerto renal y la influencia sobre su supervivencia del retrasplante. Se revisaron los 793 primeros trasplantes renales realizados en nuestro hospital entre 1979 y 2001. La inmunosupresión inicial fue Aza-Pred en 197 enfermos, CsA-Pred  $\pm$  Aza o MMF en 457 enfermos y Tacrolimus con Pred y/o MMF en 139 enfermos.

**Resultados:** Un total de 349 enfermos perdieron sus injertos, 116 por fallecimiento con injerto funcional (33,2%) y 233 por otras causas (66,8%). De este último grupo 152 enfermos eran hombres y 81 mujeres, la edad al trasplante fue  $37,8 \pm 13,7$  años, la duración del injerto de  $34,1 \pm 48,1$  meses y el seguimiento tras su pérdida de  $84,5 \pm 67,3$  meses. De los enfermos que volvieron a diálisis, 86 (36,9%) fallecieron, 27 se perdieron a la evolución y 120 (51,9%) están todavía vivos. 87 enfermos (37,3%) se retrasplantaron  $3,5 \pm 2,4$  años después de volver a diálisis y el resto continuó en diálisis. Los enfermos retrasplantados eran más jóvenes en el momento del primer trasplante ( $34,0 \pm 12,5$  vs  $41,3 \pm 13,2$  años;  $p=0,001$ ), con menor tiempo en diálisis ( $32,0 \pm 12,5$  vs  $41,3 \pm 13,2$  años;  $p=0,001$ ) y con menor duración del primer injerto ( $27,8 \pm 36,8$  vs  $38,5 \pm 52,2$  meses;  $p=0,07$ ). La supervivencia del enfermo a 1, 5 y 10 años en aquellos que fueron retrasplantados fue 96%, 84% y 63% y en los que permanecieron en diálisis 86%, 60% y 44% ( $p<0,001$ ). Sin embargo cuando se compararon los enfermos incluidos en lista que no fueron trasplantados ( $n=65$ ) con los retrasplantes ( $n=87$ ), las diferencias desaparecieron y la supervivencia a los 1, 5 y 10 años fue similar 98%, 84% y 63% y 98%, 84% y 54% respectivamente.

**Conclusiones:** En nuestra serie el 37% de los enfermos que perdieron el primer injerto se retrasplantaron. Un segundo injerto no mejoró la supervivencia del enfermo respecto a aquellos incluidos en lista.

## Tratamiento de la hepatitis crónica B con lamivudina a largo plazo en pacientes con trasplante renal

Marcos León, M<sup>a</sup>S (1); Castellano, G (1); Tomás, E(1); Andrés, A(2); Muñoz, MA (2); Morales, JM (2)

(1) Servicio de Aparato Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. (2) Servicio de Nefrología - Unidad de Trasplante renal, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

**Introducción** La lamivudina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis crónica B. Pero, cuando el tratamiento es prolongado aparecen resistencias a la misma: 14% al año, 38% a los dos años. La lamivudina es el tratamiento de elección de la hepatitis crónica B en los pacientes con trasplante renal (TxR), ya que el interferón alfa favorece el rechazo del injerto.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y aparición de resistencia a la lamivudina en pacientes con hepatitis crónica B y TxR tratados durante más de un año.

**Material y métodos** 5 pacientes (4 varones, 1 mujer, edad  $41 \pm 14$  años) con hepatitis crónica (ALT elevada, histología diagnóstica) B (2 HBeAg+ y DNA-VHB+; 3 antiHBe+ y DNA-VHB+) y TxR han sido comparados con 5 pacientes con hepatitis crónica B sin TxR y con características similares: 4 varones, 1 mujer; edad  $40 \pm 13$  años; 2 HBeAg+ y 3 antiHBe+ y DNA+. Todos ellos cumplían el criterio de tratamiento con lamivudina (100 mg/día) durante al menos 1 año. Se consideró respuesta cuando la ALT era normal y el DNA-VHB-. Se consideró resistencia cuando ALT aumentaba y el DNA-VHB se volvía positivo después de una respuesta de al menos 3 meses.

### Resultados

	Nº pacientes	Tiempo de tratamiento (meses)	Respuesta	Resistencia 12 meses	24 meses	36 meses	48 meses
TxR	5	30 (12-48)	3/5 (60%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/1 (0%)
No-TxR	5	25 (12-36)	3/5 (60%)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	2/3 (66%)	

**Conclusiones** La lamivudina a largo plazo parece eficaz en el 60% de los pacientes con hepatitis crónica B y trasplante renal.

El porcentaje de resistencia a largo plazo parece menor que el comunicado en pacientes inmunocompetentes.

## HOMOCISTEINA (H), INTERLEUKINAS (IL-2, IL-6), Y SUERO AMILOIDE (S.A) EN EL TRASPLANTE RENAL DE NOVO.

\*J.MartínGago,\*A.Mendiluce,\*D.MartínGarcía,\*R.Gordillo,\*J.Bustamante,R.Bustamante,I.Ramírez,A.An-telo,F.García *Laboratorio Central.\*Servicio de Nefrología.Hospital Universitario de Valladolid. España.*

**Objetivo:** Determinar si el tratamiento inmunosupresor modifica los parámetros H, IL-2, IL-6 y SA en el trasplante renal; en 4 periodos de tiempo analizados. **Métodos:** 19 pacientes, edad media ( $55 \pm 11$ ) años, 9 varones y 10 mujeres, 1<sup>er</sup> trasplante renal. Inmunosupresores: Corticoides+Tacrolimus+Basiliximab.

Mediana y A intercuartil de los valores de H, IL-2, IL-6 y SA en las 4 determinaciones (basal, a los 7, a los 15, y a los 30 días tras el trasplante renal). ANOVA para contrastar si los valores medios de H, IL-2, IL-6 y SA son iguales en los 4 periodos de tiempo estudiados. **Resultados:** Para un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ , obtenemos los siguientes resultados: ♦ El valor medio de H a lo largo del estudio, no presenta variaciones significativas ( $p=0.512$ ). ♦ Los valores medios de IL-2 ( $p=0.019$ ), IL-6 ( $p=0.05$ ), y SA ( $p<0.0001$ ), sí presentan variaciones significativas: \*Para IL-2: dos grupos, dentro de los cuales no existen diferencias: *grupo I*: valor a los 7 y a los 15 días; *grupo II*: valor basal, a los 15 y a los 30 días. En cambio entre el I y el II sí hay variaciones, produciéndose un descenso en el valor de IL-2. \*Para IL-6: dos grupos, basal y a los 7 días. El II sí presenta variación respecto al I, pues a los 7 días se produce un ascenso en el valor de IL6. \*Para SA: tres grupos: *grupo I*: valor basal; *grupo II*: valor a los 15 y a los 30 días, no existen diferencias entre ellos; *grupo III*: valor a los 7 días. El I y el III presentan variación entre ellos y de cada uno de ellos respecto al II. Hay un ascenso del valor de SA a los 7 días.

**Conclusiones:** El "Tacrolimus" no modifica los niveles de H en el 1<sup>er</sup> mes postrasplante, inhibe la síntesis de IL-2 descendiendo sus niveles a partir de los días 7<sup>o</sup> y 15<sup>o</sup>. Los "Corticoides" bloquean la secreción de IL-6, a los 15 y 30 días presenta valores más bajos que a los 7 días. El SA como marcador de rechazo agudo se incrementa a partir de los 7 días. Clínicamente ningún paciente presentó rechazo agudo.

## TACROLIMUS - BASILIXIMAB (SIMULECT®) VS. CICLOSPORINA (CsA) – BASILIXIMAB EN EL TRASPLANTE RENAL DE NOVO: RECHAZO AGUDO Y COMPLICACIONES.

A.Mendiluce, J.Martín Gago, R.Gordillo, D. Martín García, J.Bustamante.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Valladolid.

**Objetivo:** Comparar tres pautas de inmunosupresión en el trasplante renal de novo, valorando: 1) Eficacia para prevenir el rechazo agudo. 2) Incidencia de otras complicaciones. **Métodos:** 95 pacientes, seguidos el 1<sup>er</sup> año tras su 1<sup>er</sup> trasplante renal de cadáver. Se hicieron 3 grupos según el tratamiento inmunosupresor. **GRUPO I:** 35 pacientes de 44±12 años. CsA + Corticoides. **GRUPO II:** 35 pacientes de 58±10 años. CsA + Corticoides + Basiliximab. **GRUPO III:** 25 pacientes de 53±13 años. Tacrolimus + Corticoides + Basiliximab.

**GRUPOS I y II:** CsA: 8 mg/Kg/día repartidos en dos dosis y según niveles (200-300 mcg/L). Corticoides: 0.5 mg/Kg/día y 10 mg/día al 6<sup>o</sup> mes.

**GRUPO III:** Tacrolimus: 0.2 mg/Kg/día repartidos en dos dosis y según niveles (5-15 mcg/L). Corticoides: 0.3 mg/Kg/día, reducción a 5 mg/día al 3<sup>o</sup> mes.

**GRUPOS II y III:** Basiliximab: dos dosis de 20 mg; una pretrasplante y otra al 4<sup>o</sup> día del trasplante.

**Conclusiones:** 1) En los grupos II y III (con Simulect®) se produce un descenso significativo de episodios de rechazo agudo en relación al grupo I (no se utilizó Simulect®). 2) La incidencia de rechazo agudo del grupo II (CsA+Corticoides+Simulect®), no es estadísticamente significativa comparada con la del grupo III (Tacrolimus+Corticoides+Simulect®). 3) Se produce un aumento significativo en la aparición de herpes labial en los grupos II y III (con Simulect®) respecto al grupo I (sin Simulect®). 4) Otras complicaciones analizadas fueron similares en los tres grupos (dehiscencia sutura, linfocele, fistula urinaria, estenosis vía urinaria).

## Estudio abierto, randomizado sobre seguridad y eficacia de Rapamune vs Azatioprina en receptores de aloinjerto renal

Medina-Pestana, J.O. (1); Felipe, C.R. (1); Garcia, R. (1); Alfieri, F. (2); Silva Jr., H.T. (1); Franco, M. (3); Machado, P.G. (1)  
(1) Nefrología, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Laboratório Wyeth do Brasil, São Paulo, Brasil  
(3) Disciplina de Patologia, UNIFESP, São Paulo, Brasil

**Objetivo** Estudio comparativo sobre seguridad y eficacia de Sirolimus (SRL) vs. Azatioprina (AZA) en combinación con Ciclosporina (CSA) y esteroides en receptores de trasplante renal primario de donante vivo HLAhaploidéntico.

**Métodos** Estudio abierto, randomizado, de 12 meses, 70 pacientes recibieron 10 mg/kg/día de CSA y 0.5 mg/kg de esteroides, a partir del primer post operatorio. En 48 horas, los pacientes fueron randomizados para recibir dosis diarias de 2 mg/kg de AZA por la mañana o dosis de ataque de 6 mg/día seguida de dosis diarias fijas de 2 mg de SRL, administradas 4 horas después de la dosis matinal de CSA. Las dosis de CSA fueron ajustadas para mantener niveles sanguíneos dentro de fajas previstas.

**Resultados** No hubo diferencias en las características demográficas de pre trasplante comparando los grupos de SRL (n=35) o AZA (n=35). Ocurrió 1 muerte en el grupo AZA, 2 muertes en el grupo SRL y una pérdida de injerto en cada grupo. En los meses 3, 6 y 12, la incidencia de rechazo agudo (RA), comprobada por biopsia, fue de 14.3, 14.3 y 14.3% en el grupo AZA comparado con 0, 5.7 y 11.4 % en el grupo SRL, respectivamente. Comparado con AZA, en el grupo SRL las dosis CSA fueron más bajas durante las visitas de estudio para mantener niveles sanguíneos de CSA dentro de la faja terapéutica. En el grupo SRL los niveles sanguíneos de CSA fueron significativamente menores si comparados con los del grupo AZA. En el mes 12, las dosis de CSA (195,2±131,9 e 255,3±72,8 mg, p=0,026) y niveles sanguíneos de CSA (143,3±79,9) e 188,4±78,1 ng/mL, p=0,026) fueron significativamente menores en los pacientes recibiendo SRL, comparado con AZA, respectivamente. Los pacientes recibiendo SRL mostraron niveles similares de colesterol (229,2±66,6 vs. 205,9±44,6 mg/dL, p=0,082), pero niveles más elevados de triglicéridos (240,0±134,2 vs. 161,9±73,4 mg/dL, p=0,014) comparado con pacientes recibiendo AZA, respectivamente. No hubo diferencias estadísticas en los demás exámenes de laboratorio. Más pacientes recibiendo SRL necesitaron de agentes reductores de lípidos comparado con los pacientes del grupo AZA (41,2 vs. 21,21%, p=0,078), respectivamente. Pacientes recibiendo SRL presentaron más infecciones víricas. No hubo diferencias entre los dos grupos en la incidencia o seriedad de ocurrencias adversas o infecciones bacterianas.

**Conclusión** Confirmamos la alta eficacia de SRL comparado con AZA en la prevención de RA en este protocolo de inmunosupresión basado en el monitoreo de CSA. Comparado con AZA, los pacientes recibiendo SRL necesitaron dosis menores de CSA para mantener niveles sanguíneos similares de CSA. Una estrategia de monitoreo terapéutico usando bajas dosis de CSA, desde que los niveles de SRL estén estables y dentro de una faja prevista, podría beneficiar esta población de bajo riesgo, ya que podría disminuir la nefrotoxicidad asociada al uso prolongado de CSA.



## Monitorización farmacodinámica del tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina (iCN)

Millán, O. (1); Brunet, M. (2); Campistol, JM. (3); Faura, A(3); Rojo, I. (1); Vidal, E. (2); Jimenez, O. (2); Vives, J. (1); Oppenheimer, F. (3); Martorell, J. (1)

(1) Institut Clinic d'Infeccions i Immunologia (ICII). (2) Servei Toxicologia (3) Unitat de Transplantament Renal, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

**Antecedentes** El interés por determinar la dosis mínima eficaz de inmunosupresor para cada paciente obliga a encontrar parámetros farmacodinámicos que complementen a los farmacocinéticos con el fin de poder evaluar la variabilidad interindividual.

**Metodología** 65 pacientes trasplantados renales estables tratados con CsA (n=16), Tacrolimus (n=10), CsA+MMF (n=14), Tacrolimus+MMF (n=13) y MMF (n=12). Grupo control 12 individuos sanos no tratados (NHC). Se evaluaron a 0 y 2h post-dosis: Actividad Calcineurina (aCN) en PBMC utilizando un péptido marcado con <sup>32</sup>P, introduciendo la fosfatasa alcalina como valor interno de referencia. Producción 'in vitro' de IL-2 e IFN- $\gamma$  en sangre total activada con PHA evaluada por ELISA. Niveles de CsA y Tacrolimus mediante ensayos de inmunoenzimas y de MPA por HPLC/UV.

**Resultados** Todos los grupos presentaron una clara inhibición de la aCN a 0 y 2h post-dosis, en relación al grupo tratado con MMF y al NHC ( $p < 0.01$ ). La producción de IL-2 estaba disminuida en todos los grupos 2h post-dosis. No se encontraron diferencias entre los grupos que recibían monoterapia con iCN y los tratados con iCN+MMF en relación a la aCN, si se encontraron diferencias en la producción de IL-2 ( $p < 0.001$ ). La producción de IFN- $\gamma$  fue muy variable, con periodos de no inhibición durante el intervalo de dosificación.

**Conclusiones** En pacientes tratados con iCN tanto la aCN como la producción de IL-2 se mantienen inhibida en todo el intervalo de dosificación, mientras que la producción de IFN- $\gamma$  atraviesa periodos de no inhibición. La medición de la aCN podría ser un buen parámetro predictivo de la eficacia biológica de la monoterapia con CsA o Tacrolimus, mientras que la producción de IL-2 parece ser más útil para monitorizar terapias combinadas de iCN con MMF.

## Efectos de la inmunosupresión en la anemia de los pacientes trasplantados. Datos del estudio TRESAM

Morales Cerdán, J.M.

Nefrología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain.

La anemia es un factor que aparece frecuentemente en pacientes sometidos a trasplante de riñón. Para estudiar los factores de riesgo de anemia en este tipo de pacientes, incluyendo la influencia del tratamiento inmunosupresor, se llevó a cabo un estudio multicéntrico, descriptivo, correlacional (TRESAM) Se incluyeron todos los pacientes que habían recibido un trasplante 6 meses

o 1, 3 o 5 años antes de iniciar el estudio, consiguiendo una muestra de 4263 pacientes de 72 centros en 16 países europeos.

Los agentes inmunosupresores utilizados más frecuentemente fueron esteroides (84,5%) y ciclosporina (66,6%), seguidos de micofenolato mofetil (MMF, 50,2%), tacrolimus (31,3%), azatioprina (AZA, 26,9%) y sirolimus (1,5%). Para analizar la influencia de las combinaciones de estos fármacos sobre la anemia, se incluyeron sólo los pacientes con creatinina sérica  $\leq$  2mg/dl (n= 3369), excluyendo así el daño de la función renal como un factor de confusión. Entre estos pacientes, las combinaciones de fármacos más comúnmente utilizadas y sus correspondientes medias de hemoglobina fueron MMF/ciclosporina/esteroides (30,0%, 13,5g/dl), ciclosporina/esteroides/AZA (21,0%, 13,5g/dl), ciclosporina/esteroides (18,4%, 13,5g/dl), MMF/tacrolimus/esteroides (17,1%, 13,3g/dl), tacrolimus/esteroides (7,0%, 13,8g/dl), tacrolimus/esteroides/AZA (3,9%, 13,3g/dl), y MMF/esteroides (2,3%, 12,9g/dl). Los pacientes tratados con tacrolimus/esteroides tuvieron la media de hemoglobina más alta y los pacientes tratados con MMF/esteroides la más baja. En general, se observaron niveles de hemoglobina significativamente más bajos con el uso de regímenes inmunosupresores que incluían tanto MMF (Hb=13,4 $\pm$ 1,8g/dl versus 13,7 $\pm$ 1,9g/dl para regímenes sin MMF;  $p < 0.01$ ) como AZA (Hb=13,5 $\pm$ 1,9g/dl versus 13,7 $\pm$ 1,9g/dl para regímenes sin AZA;  $p < 0,05$ ) De hecho, la incidencia de anemia fue significativamente mayor en pacientes que recibieron MMF (31% versus 27% para regímenes sin MMF) ( $p < 0,05$ ).

Los resultados de este estudio indican que en los pacientes trasplantados y con una correcta función renal, el tratamiento inmunosupresor incluyendo tanto MMF como AZA, podría contribuir a una mayor anemia en estos pacientes.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXAZOSINA GITS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES (TR) HIPERTENSOS: COMPARACIÓN DE 8 MG. RESPECTO A 4 MG.

A.Oliveras, S.Hurtado, S.Vázquez, JM<sup>a</sup> Puig y J.Lloveras. Servei de Nefrologia, Hospital del Mar. Barcelona.

La hipertensión arterial (HTA), importante factor de riesgo cardiovascular y de pérdida crónica del injerto es muy prevalente en los TR. El tratamiento adecuado de la HTA en ellos es, pues, un objetivo primordial.

**Objetivo:** evaluar el efecto y seguridad de Doxazosina GITS (DOX-GITS) 4mg y 8mg- en TR hipertensos.

**Diseño y Métodos:** 23 TR con HTA confirmada por monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas (MAPA) tras 4 semanas de placebo (S<sub>0</sub>) recibieron 4 mg/día de DOX-GITS. A las 4 semanas se practicó nueva MAPA (S<sub>4</sub>), y una 3<sup>a</sup> MAPA a los 17 TR aún con PA ≥ 135/85 mmHg tras recibir DOX-GITS 8 mg/día durante otras 4 semanas (S<sub>8</sub>). Se realizó analítica y registro de efectos adversos en S<sub>0</sub>, S<sub>4</sub> y S<sub>8</sub>. **Análisis estadísticos:** Saphiro-Wilks, *t* de Student, ANOVA, Wilcoxon o Friedman según aplicabilidad.

**Resultados:** *efectos adversos:* palpitaciones en 4.3% y 5.9% en S<sub>4</sub> y S<sub>8</sub> respectivamente. *Eficacia:*

	PAS d	PAD d	PAM d	PAS n	PAD n	PAM n	PAS 24h	PAD 24h	PAM 24h
S <sub>0</sub>	149.8 (10.2)	93.5 (8.5)	131.1 (6.7)	143.8 (13.1)	85.9 (7.8)	106.4 (8.4)	148.4 (10.7)	91.5 (7.8)	111.3 (6.4)
S <sub>4</sub>	143.4 (12.0)	89.0 (8.9)	108.3 (8.2)	143.5 (9.4)	85.6 (9.1)	106.3 (7.4)	144.7 (10.2)	88.2 (8.6)	107.8 (7.6)
S <sub>8</sub>	144.3 (12.4)	88.5 (8.0)	107.4 (7.7)	143.8 (10.9)	86.9 (8.0)	107.0 (7.2)	144.1 (11.5)	88.2 (7.9)	107.4 (7.4)
<i>p</i> (S <sub>4</sub> -S <sub>0</sub> )	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.965	0.791	0.859	0.005	0.003	0.002
<i>p</i> (S <sub>8</sub> -S <sub>4</sub> )	0.713	0.715	0.572	0.879	0.424	0.676	0.715	1.000	0.810

PAS: PA sistólica; PAD: PA diastólica; PAM: PA media; d: diurna; n: nocturna; 24h: 24 horas. Resultados expresados como promedio ± desviación standard.

**Conclusiones:** 1) DOX-GITS 4 mg descendió de forma significativa PAS, PAD y PAM en los períodos diurno y de 24h, pero no en el nocturno. 2) El aumento a 8 mg no supuso un efecto adicional significativo en el control de la PA. 3) Un 13% de TR en S<sub>4</sub> y un total de 21.7% de TR en S<sub>8</sub> alcanzaron un control adecuado de PA. 4) DOX-GITS ofrece un buen perfil de seguridad en los TR.

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA) EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES (TR): PARÁMETROS MODIFICABLES TRAS TRATAMIENTO ACTIVO

A.Oliveras, S.Vázquez, S.Hurtado, JM<sup>a</sup> Puig y J.Lloveras. Servei de Nefrologia, Hospital del Mar. Barcelona.

La hipertensión arterial (HTA), presente en cerca de un 80% de los TR, es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular así como de fracaso crónico del injerto. Es fundamental, pues, la detección precisa de la HTA y el tratamiento eficaz de la misma en los TR.

**Objetivo:** evaluar los cambios producidos en cada parámetro de la MAPA, técnica de demostrada utilidad para la evaluación de la HTA, en TR hipertensos antes y después del tratamiento activo.

**Pacientes y Métodos:** A 37 TR con sospecha de HTA leve-moderada se les practicó MAPA-24h (con Spacelabs-90207) tras 4 semanas de lavado con placebo (S<sub>0</sub>). No se incluyó a los TR con causas secundarias de HTA diferentes a la insuficiencia renal o al tratamiento inmunosupresor. Los 23 TR con HTA confirmada por MAPA recibieron 4 mg Doxazosina GITS durante 4 semanas, tras lo cual se realizó nueva MAPA (S<sub>4</sub>). **Análisis estadístico:** test Saphiro-Wilks; test *t* de Student; ANOVA. **Resultados:**

	PASd	PADd	PAMd	PASn	PADn	PAMn	PAS24h	PAD24h	PAM24h
S <sub>0</sub>	147.9 (10.9)	90.0 (10.5)	109.8 (8.9)	142.8 (15.9)	83.4 (10.2)	104.4 (11.0)	146.6 (11.9)	88.2 (10.1)	108.4 (8.9)
S <sub>4</sub>	143.3 (11.9)	85.9 (10.3)	105.4 (9.4)	142.6 (14.6)	82.9 (10.7)	104.2 (9.9)	143.2 (12.3)	85.2 (10.1)	105.1 (9.2)
"p"	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.936	0.660	0.852	0.006	< 0.001	0.001

PAS: PA sistólica; PAD: PA diastólica; PAM: PA media; d: diurna; n: nocturna; 24h: 24 horas. Resultados expresados como promedio ± desviación standard.

**Conclusión:** PAS, PAD y PAM durante los períodos diurno y de 24h según MAPA fueron los parámetros que permitieron observar cambios en la PA tras tratamiento activo en TR hipertensos, mientras que no hubo cambios significativos en el período nocturno. Esta última observación confirma, además, la elevada prevalencia de la condición non-dipper entre los pacientes TR hipertensos (82.6%) pese al tratamiento.

## Estrategias inmunosupresoras basadas en Sandimmun Neoral® (ciclosporina) en trasplante renal.

### Resultados del estudio MOST (Multicenter Observational Study in Transplantation)

Oppenheimer, F. (1); González Molina, M. (2); Grinyó, J.M. (3); Gómez, E. (4); Valdés, F. (5); Arias, M. (6); Rodríguez, A. (7); Pallardó, L.M. (8); Amenábar, J.J. (9); Sánchez Plumed, J. (10); Solà, R. (11); Ortuño, J. (12); Sánchez, A. (13); Morales, J.M. (14). (1) H.Clínica de Barcelona. (2) H.Carlos Haya. (3) H.Bellvitge. (4) H.Central de Asturias. (5) H.Juan Canalejo. (6) H.Marqués de Valdecilla. (7) H.U.de Canarias. (8) H.U.Dr. Peset. (9) H.de Cruces. (10) H.La Fe. (11) F.Puigvert. (12) H.Ramón y Cajal. (13) H.Clínica San Carlos (14) H. 12 Octubre, por el Grupo Español del estudio MOST

**Introducción** Los registros a gran escala y los ensayos clínicos tienen limitaciones para predecir resultados detallados en la práctica clínica. Los ensayos clínicos específicos limitan la duración del estudio, la inclusión de pacientes y las opciones de tratamiento y presentan sesgos de selección del resultado significativamente positivo, mientras que los registros están limitados a los detalles que ellos recogen.

**Métodos** Estudio prospectivo, multinacional, observacional (estudio MOST) que recoge información electrónicamente durante  $\geq 3$  años en hasta 30.000 pacientes receptores de trasplante renal y hepático de más de 30 países, que reciban régimen de inmunosupresión (IS) basado en Sandimmun Neoral® (ciclosporina) (NL) en condiciones de práctica clínica habitual. Son recogidos detalles de los pacientes, donantes y factores de riesgo de trasplante (Tx), así como numerosos factores post-Tx hasta los 3 años de seguimiento: terapia IS, supervivencia del injerto y del paciente, rechazos, infecciones, neoplasias, complicaciones metabólicas o cardiovasculares, tests de laboratorio específicos de función del injerto y comorbilidad. El plan de análisis para este amplio estudio se focaliza en varias áreas: elección de pautas de IS general o en relación a la función renal o condición médica de los pacientes, su implicación en parámetros de eficacia y seguridad (p.e. complicaciones cardiovasculares), relación de esos resultados con condiciones presentes post-Tx. Los análisis son interpretados según subgrupos y cohortes pre-identificados de pacientes. La multivariada estadística de los métodos valorará las complejas relaciones entre factores de riesgo y resultados. Los análisis globales de resultados se realizan 2 veces/año.

**Resultados** Desde su inicio en el 2000, el primer análisis del estudio MOST incluyó 5861 Tx renales adultos (563 pacientes españoles), 31% de ellos con datos prospectivos. 60% son pacientes de mantenimiento, 91% con un injerto primario, 74% procedente de donante cadáver. A la inclusión en el estudio, la terapia de mantenimiento ( $>12$  meses post-Tx) fue valorable en 2665 pacientes. La triple terapia NL-MMF-esteroides es el régimen perioperatorio más extendido (de novo:36%, mantenimiento:27%), con un uso creciente de inhibidores de IL-2R (de novo:21%; mantenimiento: 6%). Se presentarán resultados del segundo análisis global, así como del primer análisis específico de los 20 centros españoles participantes.

**Conclusión** El estudio MOST proporcionará información prospectiva de resultados clínicos en pacientes trasplantados en relación

## NEFROPATIA POR VIRUS BK Y RECHAZO AGUDO EN TRANSPLANTE RENAL

R. Ortega, J.A Madueño, F. Lopez-Rubio, R. Perez-Calderón, D. Castillo, R. Ramirez, P. Aljama.  
Dpto. Anatomía Patológica/Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

La infección con los virus polioma que incluyen al BK y JC, ha estado asociada a cuadros subclínicos entre los pacientes inmunocompetentes, pero el creciente número de inmunodeprimidos, receptores de trasplante renal entre ellos, ha cambiado el espectro clínico de estas infecciones. Desde 1970, este virus se ha relacionado con estenosis ureteral, cistitis hemorrágica y nefritis intersticial en los trasplantes renales. Este síndrome, por su directa relación con la disfunción del injerto y la interurrencia con el rechazo celular agudo (RA), es el objetivo de nuestro trabajo.

Entre Julio-2000 y Junio-2002, en nuestro Hospital 5 pacientes (7% de los trasplantados biopsiados) han sido diagnosticados de nefritis tubulo-intersticial viral por BK, evidenciada mediante biopsia renal y citología urinaria coincidente, confirmada por PCR en tejido, plasma y orina. De 15 biopsias practicadas a estos pacientes (14,4% de las totales en trasplantados renales), en 6 ocasiones se diagnosticó RA (Ia en 5 y Ib en 1 caso) simultáneo/indistinguible con infección viral tipo BK. La lesión tubular por BK es severa, con denudación de membranas, células grandes, de núcleos atípicos con frecuentes inclusiones basófilas; suele estar presente la infiltración inflamatoria mononuclear tubulo-intersticial que cuando no se acompaña de rechazo resultará insignificante con respecto al daño tubular citopático. En los 5 casos, al menos un episodio de RA tratado precedió al hallazgo de infección por BK. La mayoría de los investigadores apoyan que la agresión tubular debida al rechazo y la inmunosupresión para tratarlo, aceleran la replicación viral, resultando una mayor afectación del parénquima. La coinfección con otros patógenos puede acelerar la disfunción del injerto; en nuestra experiencia, un paciente asoció BK y JC y otro presentó CMV y BK, precipitando la pérdida del injerto a los 3 meses del trasplante. En este paciente ha recurrido la nefropatía BK en el segundo injerto renal; son necesarias futuras investigaciones sobre el curso evolutivo, profilaxis y tratamiento de este proceso.

## Efecto de drogas inmunosupresoras en la insuficiencia renal aguda (IRA) inducida por isquemia-reperfusión en ratas

Parra, G; Chávez, M; Medina, M; Quiroz, Y; Rodríguez-Iturbe, B.

Nefrología, Centro de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital Universitario, Universidad del Zulia.

Se estudió el efecto de micofenolato mofetil (MMF, 20 mg/kg/día), ciclosporina A (CSA, 3.5 mg/kg/día) y rapamicina (RAPA, 0.5 mg/kg/día) en la evolución de la IRA inducida por 40 minutos de isquemia renal izquierda y nefrectomía contralateral. Las drogas fueron administradas por gavage gástrico desde el día siguiente a la cirugía y durante 5 días, al final de los cuales se sacrificaron los animales para estudio histológico expresado como el porcentaje de túbulos normales, con lesión, con necrosis focal o necrosis total. La mortalidad de la IRA en los primeros 5 días fue 48% (10/21) en el grupo control (no tratado), 77% (33/43) en el grupo de MMF ( $p < 0.05$ , riesgo relativo (intervalo de confianza) vs control 2.2 (1.14 - 4.44), 56% (10/18) en el grupo de CSA y

55% (6/11) en el grupo de RAPA. La creatinina sérica (mg/dl) fue más elevada en el grupo de la CSA en el día 2 ( $6.0 \pm 2.0$ ) y el día 4 ( $3.9 \pm 2.8$ ) y menor en el grupo de RAPA (día 2 =  $3.41 \pm 2.52$ ; día 4 =  $0.8 \pm 0.15$ ). El porcentaje de túbulos (%) con necrosis total a los 5 días de evolución fue como sigue: control (n=11) =  $6 \pm 9.3$ ; MMF (n=8) =  $33 \pm 19.4$  ( $p < 0.001$ ); CSA (n=8) =  $23.1 \pm 11$  ( $p < 0.05$ ); RAPA (n=5) =  $6.8 \pm 9.5$ .

**Conclusiones** El daño histológico y la mortalidad de la IRA inducida por isquemia reperfundida es empeorada por el MMF y la CSA. La RAPA no empeora el daño histológico.

## Significado del rechazo agudo precoz postrasplante renal: resultados a 3 años de seguimiento de un estudio multicéntrico europeo

Pascual, J. (1); Segoloni, G. (2)

(1) Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. (2) Azienda Ospedaliera S. Giovanni Batista, Turin, Italia

**Objetivo** En un estudio abierto, aleatorizado y prospectivo, 36 centros españoles e italianos incluyeron un total de 475 pacientes que fueron tratados aleatoriamente con un régimen inmunosupresor doble (n=236) o triple (n=239), para comparar la eficacia y la seguridad de un régimen inmunosupresor con tacrolimus/esteroides y de otro con tacrolimus/azatioprina/esteroides, en trasplante renal. Durante los 3 primeros meses post-tx, 28.8% de los pacientes del grupo doble y 29.7% del triple presentaron rechazo agudo (RA). Se comunican los datos a 3 años post-tx de esos pacientes, con especial mención al impacto del RA sobre la función del injerto.

**Resultados** Se obtuvieron datos completos a 3 años en 195 pacientes del grupo doble y en 197 del grupo triple. La dosis media de tacrolimus (TAC) fue 0.09 mg/kg, similar en ambos grupos. Las correspondientes C<sub>min</sub> de TAC fueron 9.22 ng/ml (doble) y 9.04 ng/ml (triple). La superv. del paciente y del injerto fue de 95.0% y 95.6%, y de 86.6% y 86.5%, para los grupos doble y triple, respectivamente. La función del injerto se evaluó distribuyendo a los pacientes en 3 grupos: sin RA (No-RA), RA en los meses 1-3 (RA-tempranos), y RA en los meses 4-36 (RA-tardíos). La mediana de la creatinina sérica fue de 123.8  $\mu$ mol/L en el No-RA, de 145.9  $\mu$ mol/L y 132.6  $\mu$ mol/L en el RA-tempranos, y de 194.5  $\mu$ mol/L y 152.0  $\mu$ mol/L en el RA-tardíos, para los grupos doble y triple, respectivamente.

**Conclusiones** Existe una clara diferencia en la función renal a los 3 años postrasplante, dependiendo del tiempo de presentación del RA. Los pacientes sin RA mostraron la mejor función renal, seguidos por los pacientes con un rechazo temprano. Estos hallazgos remarcan la importancia de lograr una adecuada prevención del RA en pacientes con trasplante renal.

## INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS POSTRASPLANTE RENAL: RESULTADOS DE UNA PAUTA DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO SELECTIVOS.

J.Pascual, M.C.Alarcón, R.Marcén, F.J.Burgos, JA.Tato, M.T.Tenorio, F.Liaño, J.Ortuño.  
Servicios de Nefrología y Urología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

No existe acuerdo sobre el manejo de la infección por CMV en TR, ni en su profilaxis ni en sus criterios diagnósticos o terapéuticos. Nuestro objetivo ha sido evaluar retrospectivamente los resultados de nuestro protocolo de manejo profiláctico y terapéutico de esta infección en los 263 TR de cadáver realizados en nuestro Servicio entre 1996 y 2001, con pautas basadas en CsA (n=108, la mayoría doble CsA-Prednisona) o tacrolimus (n=155, 92 de éstos con MMF como tercer fármaco). Se realizó profilaxis para infección por CMV en todos los receptores seronegativos con donante positivo (D+R-) y los receptores tratados con OKT3 por inducción o rechazo agudo. La profilaxis fue con aciclovir oral (800 mg/día durante 3 meses) en 1996-98, y con ganciclovir oral (750 mg/día con CCr <15 ml/min y 1500 mg/día con CCr > 15 ml/min 3 meses) en 1999-2001. Sólo se realizaron estudios de antigenemia y eventual repercusión visceral de la infección CMV en caso de aparición de síntomas (fiebre con/sin leucopenia en los primeros meses post-TR). La aparición de síntomas compatibles y antigenemia+ llevaron a la instauración de tratamiento específico (ganciclovir 1,25-5 mg/kg/día i.v. 10-14 días) sólo en el caso de repercusión visceral y/o quebrantamiento importante del estado general del enfermo.

Se diagnosticaron 19 casos de infección sintomática por CMV (7,2%), 15 de ellos en enfermos D+R+, 3 en D+R- y 1 en D-R+. 11/108 fueron en casos CsA-Est (11.6%), 1/13 con CsA-MMF (7.7%), 1/63 tacrolimus-esteroides (1.6%) y 6/92 con Tacro-MMF-Est (6.5%). En 13 casos existió un factor de riesgo concreto [rechazo agudo (n=11, 5 tratados con OKT3) o D+R- (n=2)], en los otros 6 no. Los dos casos D+R- fueron no profilaxis por error (n=1) y episodio al 6º mes (fuera de profilaxis). La clínica fue fiebre (18/19), leucopenia (10/19), hepatitis (7/19), esofagogastritis (2/18) y respiratoria /1/19). En todos los casos el diagnóstico fue clínica+antigenemia y en 7/19 además con cultivo+. Recibieron tratamiento específico 9 enfermos (47%), todos los que presentaron afectación visceral, leucopenia y/o afectación general muy severa y los D+R-sintomáticos. Todos los enfermos superaron el episodio y ninguno ha presentado recidiva o reinfección.

Una pauta de profilaxis exclusiva para enfermos de alto riesgo, con dosis de ganciclovir oral al 50% de lo aconsejado, y sin antigenemia rutinaria ni tratamiento "anticipado" controla eficazmente el problema de la infección CMV en ausencia de una inmunosupresión agresiva.

## Dolor osteomuscular y densidad mineral ósea en el trasplante renal

Pérez Valdivia, M.A.(1); Toro Prieto, F.J. (1); Alvarez, R. (2); Gentil Govantes, M.A. (1); Garcia, R. (2); Martínez, M. (1); López Mendoza, M. (1); Gonzalez Roncero, F., (1); Pereira Palomo, P. (1); Rodriguez Algarra, G.(1); Mateos, J. (1)  
(1) Nefrología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. (2) Medicina Nuclear, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

**Introducción** La osteoporosis es una de las complicaciones más importantes del trasplante renal. Numerosos estudios han demostrado la reducción de la densidad mineral ósea (BMD) en estos pacientes, siendo esta mucho mayor en el primer año postrasplante. Esto supone un aumento en la incidencia de fracturas óseas entre un 5-11%, llegando a igualar e incluso exceder al

de mujeres postmenopáusicas, de ahí la necesidad de tratar de identificar a pacientes de mayor riesgo.

**Objetivo** Evaluamos la BMD en pacientes trasplantados con edad superior a 30 años y más de un año de evolución, que acuden a consultas refiriendo dolor osteomuscular que ha llegado a precisar reposo o algún tipo de analgesia.

**Métodos** Analizamos la BMD de 83 pacientes en cadera y columna mediante densitometría (Hologic 4500QDR), utilizando las recomendaciones de la OMS que define osteopenia como Tscore entre -1 y -2.4 y osteoporosis como Tscore <=-2.5. De los 83 pacientes el 28.9 %eran varones, el 31.3 %eran mujeres premenopáusicas y el 39.7 % eran mujeres postmenopáusicas. Se recogieron datos clínicos (edad, sexo, raza, edad menopausia, peso y tiempo evolución de trasplante) y PTH.

**Resultados** En el conjunto de las mujeres se observa asociación significativa de menor BMD con la edad y (en el límite de la significación) con PTH y duración del trasplante. En mujeres premenopáusicas la BMD descendida correlacionaba con menor peso corporal. En comparación con su grupo de edad, la incidencia de BMD baja (Zscore<-2) era relativamente escasa y limitada a mujeres, en particular premenopáusicas (10.7%).

**Conclusiones** Observamos una incidencia importante de casos con riesgo incrementado de fracturas entre pacientes trasplantados. Esta incidencia se acentúa más en el sexo femenino y en especial en columna

Resultados de densitometrias

	Tscore columna			Tscore de cadera		
	Normal	Penia	Porosis	Normal	Penia	Porosis
Mujeres premenopáusicas	68%	20%	12%	65.4%	19.2%	15.4%
Mujeres postmenopáusicas	37.5%	28.1%	34.4%	45.5%	36.4%	18.2%
Varones	83.3%	16.7%	0%	83.3%	16.7%	0%

## Estudio prospectivo de la incidencia de la nefritis intersticial (NI) por virus BK (BKV) en pacientes transplantados renales

Polo Torcal, C (1); Gil-Vernet, S (2); Niubò, J (1); Serón, D (2); Gallinger, M (1); Carreras, M (3); Català, I (3); Pérez, J. L. (1); Grinyó, J. M. (2); Caldés, A. (2)

(1) Servicio de Microbiología, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain. (2) Servicio de Nefrología, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain. (3) Servicio de Anatomía Patológica

**Objetivo** El poliomavirus humano BK se mantiene latente en el riñón desde su adquisición en la infancia. Su reactivación se traduce en viruria. El BKV se asocia con desarrollo de NI en un 3% de pacientes transplantados renales, aunque la incidencia no ha sido bien estudiada en nuestro medio. Se relaciona la aparición de NI por BKV a determinados inmunosupresores como mofetil micofenolato y tacrolimus.

### Material y métodos

- a) Pacientes y muestras: se obtuvieron prospectivamente 236 muestras de orina y 236 de plasma de 89 pacientes transplantados renales, en el punto basal y a los 3, 6, 9 y 12 meses post-transplante.  
 b) Métodos virológicos: detección de BKV mediante PCR múltiple, tras extracción del ADN mediante tiocianato de guanidinio.  
 c) análisis citológico: análisis mediante tinciones convencionales de las orinas para determinar la presencia de efectos citopáticos sugestivos de poliomavirus.

**Resultados** En el punto basal, un 19,2 % de los pacientes excretaba BKV en orina. A los 3 meses, un 30 % era excretor de BKV, a los 6 meses un 10 %, a los 9 meses un 13,5 % y a los 12 meses un 19,1 %. Todas las muestras de plasma fueron negativas para BKV. Se observaron efectos citopáticos sugestivos de poliomavirus en un 9,10 % de las muestras.

**Conclusiones** Apesar de observar excreción urinaria del BKV en un alto porcentaje de pacientes, no se desarrolló en el periodo estudiado ningún episodio de nefritis intersticial asociada a BKV.

## Monitorización de cyclosporina A (CYS) (Neoral) con C-2 a pacientes con trasplante renal (TR) de larga evolución y disfunción crónica del injerto

Prats Sanchez, D (1); Fernandez Perez, C (2); Sanchez Fructuoso, A (1); Naranjo Gomez, P (1); Barreales Tolosa, L (2); Barrientos Guzman, A (1)

(1) Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. (2) Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

**Introducción** El ajuste individual de las dosis de Cys ha sido durante años optimizado, midiendo los niveles antes de administrar el fármaco, C-0. Actualmente se considera que la exposición al fármaco (AUC) puede estimarse mejor a las dos horas de su administración C-2.

**Objetivo** Analizar la evolución en el tiempo de la función renal (FR) en cada paciente controlado con niveles C-0 y compararla con la FR establecida, tras 1 año de seguimiento con control de Cys C-2, con los ajustes en la dosis, necesarios, para conseguir niveles 0,7 -0,8 mcg/ml.

**Método** Se han elegido aleatoriamente 20 pacientes (citados a revisiones programadas) desde mayo del 2000, con los siguientes criterios: Tx de larga evolución (>2 años); con disfunción crónica del injerto (clínica y/o histológica); creatinina sérica (Crs) no superior a 3,5 y analítica retrospectiva de 3 y 6 meses previos al momento en que se establecía la conversión C-0 a C-2. Todos los pacientes recibían inmunosupresión con Cys (Neoral), Micofenolato mofetil o Azatioprina y esteroides y se han seguido en periodos de 3 meses, durante 1 año monitorizando C-2.

**Resultados** La media de edad de los 20 pacientes fue de 43 años (DE 13) (Rango 20-68), con un tiempo mediano post Tx a conversión C-2 de 65 meses (RIQ 38-90). No se han producido procesos infecciosos graves ni pérdida del injerto. La media de Crs a los 12 meses del seguimiento fué de 1,66 mg/dl (DE 0,49) y la mediana de proteinuria de 23,0 mg/24h (RIQ 11,0-51,0).

**Conclusiones** El ajuste de niveles C-2 supone un leve incremento en la dosis del fármaco para conseguir los niveles objetivo. Este parece cambiar la tendencia alcista, tanto de la creatinina sérica como de la proteinuria. No se producen cambios substanciales en el control de TA ni en las glucemias. El perfil lipídico se mantiene sin cambios respecto a Colesterol total, con un claro descenso en los triglicéridos.

### Safe prednisolone withdrawal in renal transplantation

Reimão Pinto, J.; Nolasco, F.; Chang, C.; Rodrigues Pena, J.  
Transplante, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

**Objective** Report results of steroid withdrawal (SW) in renal transplant (RTx) patients.

**Background** Steroid withdrawal remains controversial. Historically it was performed in our Unit over very long time periods.

**Methods** We reviewed our cohort of 566 cadaveric RTx. Patients who had at least 3 months follow-up after stopping PDN were included. Timing and duration of PDN withdrawal (reduction from 5 mg/day to zero) were assessed. Weight; serum creatinine, cholesterol and triglycerides; blood pressure; dipstick proteinuria; anti-hypertensive and anti-lipemic medication, were noted at the 3 pre-withdrawal and the 3 post-withdrawal visits. The means of the 3 pre- (PRE) and the 3 post-withdrawal (POS) visits were compared using the two-tailed Student's T-test for paired variables, with  $p < 0.05$  for significance. Last available creatinine (LAST) for each pt was also recorded. It was compared with the pre- value using the same test. Since 1999, SW was done as follows: with duration of at least 45 days for each prescription, prednisolone doses were reduced from: 5 mg/day to 5 mg/day alternating with 2.5 mg/day; then 2.5 mg/day; then 2.5 mg every other day; then none.

**Results** Of the entire cohort, 147 pts, all on steroids, lost their graft. Seventy two pts met the inclusion criteria. In 44, SW was done after 1999. Suppression: CyA,  $2.9 \pm 1.0$  mg/kg/day; 55 also on Aza,  $1.41 \pm 0.40$  mg/kg/day, 14 on MMF  $26.4 \pm 6.3$  mg/kg/day. PDN withdrawal was started less than 2 yrs post-Tx in 12, between 2 and 4 yrs in 23, and up to 10 yrs in the remaining. Average duration of withdrawal was  $59 \pm 43$ , median 52 weeks. Average time from stopping PDN to LAST creatinine was  $1.8 \pm 1.5$  yrs. Average weight ( $71.5 \pm 12.5$  (PRE) vs  $70.2 \pm 12.7$  kg (POS),  $p = 0.01$ ); serum cholesterol ( $234 \pm 40$  PRE vs  $177 \pm 31$  mg/dl POS,  $p = 0.01$ ); triglycerides ( $155 \pm 61$  PRE vs  $134 \pm 63$  mg/dl POS,  $p = 0.001$ ); diastolic blood pressure ( $79.4 \pm 5.2$  PRE vs  $76.6 \pm 5.8$  mmHg POS,  $p = 0.005$ ), were lower after stopping PDN. Systolic blood pressure ( $132.9 \pm 12.1$  PRE vs  $131.5 \pm 11.0$  mmHg POS) was not different. No pt developed dipstick proteinuria after stopping PDN. The dose of antihypertensive medication after withdrawal was less in 20 and equal in 39 pts. After withdrawal antilipemic medication was added in 1 pt. Serum creatinine ( $1.4 \pm 0.4$  PRE vs  $1.5 \pm 0.4$  mg/dl POS,  $p = 0.1$ ) did not change. It was not different from LAST creatinine ( $1.5 \pm 0.5$  mg/dl,  $p = 0.07$ ).

**Conclusions** PDN withdrawal in this unselected group of renal Tx pts resulted in no episode of acute rejection. The very

### Inmunoprofilaxis con Simulect® (basiliximab) en trasplante renal: resultados en la práctica clínica habitual de 18 unidades de trasplante

Rengel, M. (1); Fernández Rdegez., A. (2); Gómez H., E. (3); Plaza, J.J. (4); Ruiz S. Millán, J.C. (5); Oppenheimer, F. (6); Bustamante, J. (7); Checa, D. (8); Sánchez P., J. (9); García P., J. (9); Sanz, A. (11); Llorente, S. (11); Martín, J.A. (12); Gentil, M.A. (12); Gómez U., P. (15); Sanchez, G. (16); Puig J.M. (17); Fernández Rivera, C. (18)

(1) H. Gregorio Marañón. (2) H. Juan Canalejo. (3) H. Central de Asturias. (4) Fund. Jiménez Díaz. (5) H.U. Marqués de Valdecilla. (6) H. Clínic de Barcelona. (7) H. Clínic y U. de Valladolid. (8) H. Insular Gran Canaria. (9) H. La Fe. (11) H. La Paz. (12) H.U. Virgen Arrixaca. (13) H. Virgen del Rocío. (14) (15) H. Cruces. (16) H. Clínic U. de Santiago. (17) H. del Mar. (18) H.J. Canalejo, por el Grupo de Estudio EOSS.

Simulect® (basiliximab) fue introducido en España en febrero de 1999, siendo el primer anticuerpo monoclonal contra el receptor IL-2 usado en nuestro país para la prevención del rechazo agudo (RA) en el trasplante renal. El objetivo de este estudio es conocer las pautas de utilización de Simulect® (basiliximab) en la práctica clínica habitual en las unidades de trasplante renal españolas y evaluar la eficacia y seguridad de Simulect® (basiliximab) en esta población.

**Material y métodos** Se trata de un estudio prospectivo observacional. Los datos de los pacientes trasplantados renales que a criterio del investigador fueron tratados con Simulect® (basiliximab), se recogieron a través de un Sistema de Recogida de Datos 'on-line'. Los datos que se analizaron son los relativos a parámetros demográficos, de eficacia, terapia inmunosupresora y de seguridad.

**Resultados** Han sido incluidos un total de 163 pacientes adultos, de 18 unidades de trasplante renal. Se presentan los resultados del estudio de aquellos pacientes con un seguimiento mínimo de 12 meses. La edad media fue de 52 años (DS 13,67) de los cuales 67 (41,10%) fueron mujeres y 96 (58,90%) hombres. El tiempo de isquemia fría fue de 19h (DS 6,79h) con un mínimo de 1h y máximo de 42h. Sólo 2 pacientes presentaron un título de anticuerpos superior al 50%. El 67,13% de los pacientes recibieron triple terapia con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina 49,65% o tacrolimus 17,48%), MMF o azatioprina y esteroides, como régimen de tratamiento inmunosupresor de base. Del total de pacientes el 66,43% recibió MMF y el 10,49% azatioprina. La incidencia de rechazo agudo (RA) a los 12 meses en los pacientes estudiados fue del 12,27% (1,84% corticorresistentes). En el análisis por subgrupos, la tasa de RA fue del 13,5% en los pacientes no diabéticos y del 4,5% en los diabéticos (3 corticorresistentes (1,84%) en el grupo de no diabéticos y ningún corticorresistente en el grupo de diabéticos). En relación a la edad del donante, la tasa de RA fue de un 10,3% en los pacientes que recibieron un órgano de un donante  $\leq$  de 50 años y de un 10,6% si era  $>$  de 50 años (se dió 1 caso de corticorresistencia (1,73%) y 2 casos (1,93%) en ambos grupos respectivamente). La supervivencia del injerto y el paciente a los 12 meses fue del 90% y 98% respectivamente.

**Conclusiones** Simulect® (basiliximab) utilizado en las condiciones de la práctica clínica habitual muestra una buena protección frente al rechazo agudo en diversas poblaciones de pacientes trasplantados renales, similar a la observada en los estudios clínicos

## Definición precoz de la función retrasada de injerto mediante la tasa de descenso de creatinina y la excreción urinaria de creatinina en el segundo día postrasplante

Rodrigo, E.; Fernández-Fresnedo, G.; Ruiz, J.C.; Piñera, C.; Escallada, R.; Martín de Francisco, A.L.; Sanz de Castro, S.; González-Cotorruelo, J.; Zubimendi, J.A.; Arias, M.  
Nefrología, H. Valdecilla, Santander, Spain.

El retraso en la función del injerto (RFI) es una complicación frecuente del trasplante renal de cadáver asociada con la supervivencia del injerto. La definición habitual de RFI es la necesidad de diálisis en la primera semana, aunque esta definición retrasa el diagnóstico y no valora la severidad del RFI. Estudios recientes demuestran que determinar la tasa de descenso de creatinina (TDCr2) y la excreción urinaria de creatinina en el segundo día postrasplante (UCr2) permite un diagnóstico precoz y relacionado con la severidad del RFI. Hemos estudiado la correlación de la función del trasplante a corto y medio plazo con la severidad del RFI definido por TDCr2 y UCr2.

Se analizaron TDCr2 y UCr2 al 2º día y el aclaramiento de creatinina (ClCr) al mes y a los 6 meses en 191 trasplantes renales de cadáver. El RFI fue definido según TDCr2 y UCr2: RFI si TDCr2 < 30%, RFI leve si UCr2 > 1000 y severo si < 1000.

TDCr2 se correlacionó significativamente con ClCr al mes ( $r=0.385$ ,  $p=0.000$ ) y a los 6 meses ( $r=0.199$ ,  $p=0.016$ ). Los pacientes con función renal inmediata presentaron mejor ClCr al mes ( $65 \pm 26$  vs.  $47 \pm 25$  ml/min,  $p=0.000$ ) y a los 6 meses ( $74 \pm 32$  vs.  $59 \pm 28$  ml/min,  $p=0.009$ ) que los que sufrieron RFI. Los pacientes con RFI leve presentaron mejor ClCr al mes ( $54 \pm 26$  vs.  $40 \pm 21$  ml/min,  $p=0.004$ ) y a los 6 meses ( $64 \pm 22$  vs.  $52 \pm 34$  ml/min,  $p=0.04$ ) que los que sufrieron RFI severa.

La utilización de TDCr2 y UCr2 para definir el RFI permite un diagnóstico precoz del mismo, relacionándose con su severidad y con la evolución del injerto a corto y medio plazo.

## Efecto de los ARA II sobre la hemoglobina en trasplantados renales

Bravo, Jj; Diaz, A; Mardara Sm, J; Blanco, M; Arcocha, V; Varo, E; Sanchez-Guisande, D; Romero, R.  
S. Nefrología y U. de Trasplante Abdominal, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Spain.

Los ARAII son cada vez más empleados en Trasplantados Renales (TR) por su gran potencial de efectos beneficiosos que incluyen el control de la TA, disminución de la proteinuria y reducción de la fibrosis mediada por la TGF- $\beta$ . Además se han utilizado con éxito en el tratamiento de la eritrocitosis postrasplante. Contrarrestan estos beneficios el riesgo de IRA en estenosis de la arteria renal y la posible anemización cuando no se utiliza para ese fin.

Para analizar este efecto hemos revisado los pacientes activos en la consulta durante los últimos 3 años incluyendo los fallecidos y los que pierden el injerto y se han analizado el Hb, Hto, TA, Cr, Cistatina, A. Urico, Potasio y proteinuria al inicio del tratamiento con ARAII, a los 6 meses y en el último control (12-64 meses).

En cuatro pacientes se retira el ARAII antes del cumplir 6 meses de tratamiento (1 por aumento de Cr, 2 por anemia, 1 por aparición de tumor). Los restantes 57 pacientes entran en el estudio (45 varones, de  $50 \pm 12$  años y 89 (12-244) meses de trasplante) y siguieron tratamiento (45 con losartan y 12 con candesartan) durante 6 meses y 43 alcanzaron el último control. A 13 pacientes suspendió el fármaco después de los 6 meses (7-54), a 4 de ellos por anemia. Los motivos de inicio del tratamiento fueron 27 (47%) por proteinuria, 21 (37%) por HTA y 9 (16%) por eritrocitosis.

Los resultados más destacados se muestran en la tabla.

En conclusión, los ARAII disminuyen ligera aunque significativamente la TA, disminuyen la proteinuria pero provocan una anemización progresiva que es con frecuencia motivo de retirada del fármaco o bien obliga a la utilización de tratamiento concomitante con EPO con los riesgos que ello conlleva.

	Inicio	6 meses	30 (12-64 meses)
TA S (mm Hg)	147 [±] 18	137 [±] 16*	138 [±] 34
TAD (mmHg)	86 [±] 11	77 [±] 14*	85 [±] 12
A Urico (mg/dL)	7,8 [±] 1,5	7,9 [±] 1,8	8,0 [±] 1,8
Potasio (mEq/L)	4,5 [±] 0,42	4,7 [±] 0,50*	4,6 [±] 0,42
Cr (mg/dL)	1,6 [±] 0,5	1,6 [±] 0,5	1,7 [±] 0,5
Hb (g/dL)	14,7 [±] 2,1	13,5 [±] 2,1*	13,2 [±] 1,8**
Anemia n(%)	6(10)	26(46)*	10(24)
Tto con EPO	0	0	4
Proteinuria (g/d)	0,8 [±] 0,9	0,4 [±] 0,9*	0,3 [±] 0,9

\*  $p < 0,01$  entre inicio y 6 meses \*\*  $p < 0,01$  entre 6 y 30 meses.



## Diferentes patrones de anemización en trasplantados renales tratados con ARA II

Bravo, JJ; Diaz, A; Novoa, D; Blanco, M; Puñal, Ja; Varo, E; Sanchez-Guisande, D; Romero, R.

S. Nefrología y U. de Trasplante Abdominal, Hospital Clinico Universitario, Santiago de Compostela, Spain.

**Introducción** Los ARAII representan una terapéutica cada vez más empleada en los trasplantados renales (TR) por su efecto sobre la TA, la disminución de la proteinuria y el posible beneficio en la Disfunción Crónica del trasplante y por su eficacia en la eritrocitosis postrasplante. El mecanismo por el que actúan en esta última situación no es bien conocido y el efecto anemizante en los pacientes tratados por HTA o por proteinuria es discutido y no ha sido estudiado a largo plazo.

**Objetivo** Analizar el efecto a largo plazo de los ARAII sobre la Hemoglobina (Hb) en TR según el motivo por el que se inició el tratamiento.

**Métodos** Se han estudiado 41 p. (32 varones, de  $50 \pm 12$  años, con 89 (12-210) meses de trasplante y Cr de  $1,5 \pm 0,53$  (0,8-2,6)) tratados con ARAII (37, losartan y 4, candesartan) durante más de un año y se ha analizado la Hb, Hto, TA, Cr, Cistatina, A. Urico, Potasio y proteinuria al inicio del tratamiento con ARAII, a los 6 meses y en el ultimo control (12-64 meses) según la indicación del tratamiento fuera proteinuria (Grupo 1), HTA (grupo 2) o eritrocitosis (grupo 3).

**Resultados** Los más destacados se muestran en la tabla:

Además, en ninguno de los grupos hay diferencias en los niveles de A. Urico ni potasio y en el grupo 1 la proteinuria disminuyó a  $0,76 \pm 1,17$  ( $p < 0,05$ ) a los 6 meses.

En conclusión, en nuestra experiencia los ARAII provocan una anemización clínicamente significativa en los pacientes con trasplante renal con buena función renal y se acentúa a largo plazo en los pacientes tratados por proteinuria en contraste de aquellos tratados por HTA.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Número	16	16	9
Hb (g/dL) Basal	14,4 [+1,44]	14,1 [+1,08]	18,4 [+1,61]
Hb (g/dL) 6 meses	13,4 [+1,82*]	12,9 [+1,82*]	16,6 [+1,64*]
Hb (g/dL) <12 meses	12,6 [+1,85**]	13,1 [+1,82]	15,1 [+1,94**]
TAS (mmHg) Basal	140 [+116]	133 [+119]	148 [+113]
TAS (mmHg) 6 meses	137 [+116]	137 [+116]	130 [+110]
TAS (mmHg) >12 meses	131 [+111]	140 [+128]	148 [+122**]
Cr (mg/dL) Basal	1,6 [+0,57]	1,5 [+0,53]	1,3 [+0,24]
Cr (mg/dL) 6 meses	1,7 [+0,90]	1,5 [+0,48]	1,4 [+0,22*]
Cr (mg/dL) >12 meses	1,7 [+0,65]	1,6 [+0,46]	1,6 [+0,40]
Proteinuria (g/l) basal	1,7 [+0,9]	0,4 [+0,9]	0,4 [+0,9]

\*  $p < 0,01$  entre inicio y 6 meses \*\*  $p < 0,01$  entre 6 y >12 meses

## Impedancia arterial intrarrenal severamente elevada con patrón de flujo venoso anormal en injerto normofuncionante

Salgado, O.J.; García, R.; Rosales, B.C.; Sulbarán, P.C.

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo, Venezuela.

En base a la evidencia disponible en la literatura puede afirmarse que la impedancia arterial intrarrenal Doppler (IAD) se incrementa en grado variable y de forma no específica en la mayoría de los casos de disfunción del injerto renal. En el presente resumen, sin embargo, se reporta por primera vez un caso de elevación severa persistente de la IAD no asociada a disfunción del injerto observada en un paciente de 42 años que recibió un trasplante de donante cadavérico en marzo de 2002. El tiempo de isquemia fría fue de 10 horas y el de revascularización de 20 minutos. Hubo un episodio de necrosis tubular moderada documentada por biopsia que se resolvió clínicamente. Pese a la normalización de la creatinina sérica a niveles entre 0.9 y 1.2 mg/dl, los índices de impedancia (PI y RI) permanecieron elevados un poco más del doble que el valor considerado como límite superior de lo normal de cada uno de ellos. Adicionalmente, el patrón de flujo venoso intrarrenal mostró una onda de flujo retrógrado, lo que es totalmente inusual, aunque no se pudo comprobar la existencia de problemas con el drenaje venoso del injerto. En contraste, el patrón de flujo arterial y venoso del riñón contralateral del mismo donante, trasplantado a una receptora de 28 años no mostró ninguna alteración. Este caso sugiere que la impedancia vascular constituye un parámetro hemodinámico más que funcional, el cual está condicionado por el estado de la circulación intrarrenal de cada injerto en particular. También este caso resalta la importancia de contar con estudios Doppler basales, realizados en el postrasplante inmediato. La asociación de anomalías del flujo Doppler arterial y venoso como las observadas, y sus repercusiones a mediano o largo plazo, requiere de investigación ulterior.

## Inmunosupresión con de Daclimumab ¿Puede acortar el retraso de la función del injerto en el trasplante renal en asistolia?

Sanchez Fructuoso, A; Prats Sanchez, D; Marques Vidas, M; Conesa, J; Ridao, N; Torrente, J; Barrientos, A  
Servicio De Nefrología, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain.

Un alto porcentaje de trasplantes renales (TR) de donante en asistolia desarrollan retraso en la función inmediata del injerto (RFI). Evitar o reducir la dosis de inhibidores de la IL-2 durante el inmediato post-TR puede facilitar la recuperación de la NTA. La aparición de nuevos inmunosupresores como daclizumab (DAC) posibilita esto último.

**Hipótesis** En TR de asistolia el DAC asociado a dosis bajas de FK, micofenolato y esteroides (pauta rápida descendente) puede mejorar la incidencia de RFI.

**Métodos** Se compara la evolución a corto plazo de 203 TR asistolia tratados con: G-I: Inducción con timoglobulina (N=22); G-II: ciclosporina (CsA) a dosis plenas +AZA+esteroides (S) (N=26); G-III: micofenolato (MMF)+ CsA a bajas dosis +S (N=67); G-IV: MMF +FK a dosis bajas+S (N=17); G-V: inducción con OKT3 (10) y G-VI: terapia con DAC + FK a dosis bajas+MMF+S (N=61). Se realiza biopsia de protocolo entre el 6-9 día y panel de inmunidad celular (CD3, CD4, CD8, CD25)

**Resultados** En la tabla se resumen los datos más relevantes.

Se realizó un estudio de regresión logística para ver que factores predecían la presencia de RFI valorando tiempos de isquemia fría y caliente, presencia de rechazos, edad del donante y tratamientos objetivando como factor protector el tratamiento con DAC, presentando el G-I un RR 4.2 (1.41-12.4), G-II 4.3 (1.5-11.9, G-III 3.7 (1.7-7.9), G-IV 3.8 (1.2-12.2), G-V 3.8 (1.2-12.2).

**Conclusiones** El tratamiento con Daclimumab + FK a dosis bajas+MMF+S reduce de manera significativa la incidencia de RFI sin aumentar la incidencia de rechazo ni la enfermedad por CMV, existiendo una buena supervivencia tanto del paciente

	G-I	G-II	G-III	G-IV	G-V	G-VI	p
Edad donante	31.5±2.9	33.0±0.1	35.5±1.4	32.9±2.7	31.1±3.2	40.5±1.4	0.003
RFI (%)	72.7	73.1	69.1	76.5	77.8	39.0	0.02
Duración RFI	11.7±3.0	10.6±1.8	9.3±0.9	11.5±2.0	13.2±3.0	4.7±0.9	0.02
Rechazo II-III (%)	8.9	11.2	31.1	17.8	8.9	22.2	0.12
Enf. CMV (%)	22.7	15.4	4.4	0	0	3.3	0.02
Superv. Injerto (12m)	72.2	92	98.5	94.1	70	93.4	0.04
Superv. Paciente (12m)	81.1	92	98.5	100	100	100	0.002

## P070

### Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en trasplante renal (TxR)

Schiavelli, Rs (1); Margulis, Fm (1); Araujo, Ja (2); Cuevas, Cc (1); Gonzalez Ley, Bg (1)

(1) Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Argerich, Buenos Aires, Argentina. (2) Docencia e Investigación, Hospital Fernandez, Buenos Aires, Argentina.

**Objetivo** Evaluar el daño por hipertensión arterial (HT) de órgano blanco a través de la creatinina (Cr) y de la masa ventricular izquierda (MVI).

Se evaluaron 100 pacientes TxR (62 hombres) con una edad promedio de 39±13 años que recibían: prednisona, mycophenolato mofetil y ciclosporina (n=87), prednisona, mycophenolato mofetil y tacrolimus (n=12) y prednisona-azatioprina (n=1). A todos los pacientes le realizamos el MAPA (Accutraker II) sin recibir medicación antihipertensiva. La media de tiempo entre el TxR y el MAPA fue de 41±46 meses. Se definieron los pacientes en normotensos (NT) = PA diurna < 130/80 mmHg y en dippers

(D) = descenso PA nocturna < 0 = 10% o non-dippers (ND) = descenso PA nocturna > 10%.

La prevalencia de HT fue del 73% y la pérdida del ritmo circadiano se observó en el 60% de todos los pacientes, tanto en NT (63%) como en HT (59%).

Encontramos diferencias significativas (p<0.001) en la PA de 24hs (117,4±10 / 71,9±6 vs 146,3±15 / 90,9±9 mmHg), diurna (119,5±9 / 73,8±6 vs 148,8±15 / 93,9±10 mmHg), nocturna (113,4±14 / 68±8 vs 140,9±20 / 84,6±11 mmHg) y de consultorio (123,3±13 / 79,3±12 vs 148,8±14 / 96,7±9 mmHg) entre los NT y HT respectivamente. Se hallaron resultados estadísticamente significativos en la MVI=236,5±74 gr vs 276,1±84 gr (p<0.02) y la Cr=1,3±0,5 vs 1,7±0,5 mg/dl (p<0.001) en NT y HT respectivamente.

En los pacientes D y ND encontramos diferencias significativas en la PA nocturna (121,6±14 / 74,2±9 vs 142,1±23 / 84,4±13 mmHg) (p<0.001) y MVI (246,5±59 vs 278,1±94 gr) (p<0.05) respectivamente. Si analizamos la MVI en los NT no se observaron diferencias significativas entre D y ND, en cambio si se hallaron diferencias significativas entre los HT ND y los D.

**Conclusiones** 1) Los pacientes TxR con HT tienen mayor daño de órgano blanco expresado por la Cr y la MVI; 2) Los ND tienen mayor MVI que los D 3) Esta alteración en la MVI se observa principalmente en los HT ND.

## Microcitosis: un nuevo efecto secundario de la Rapamicina en los pacientes con trasplante renal

Sierra Bermejo, M.P. (1); Domínguez Gil, B.(2); Torres Rueda, A. (2); Espejo Merchán, B. (2); Muñoz Cepeda, M.A. (2); Andrés Belmonte, A. (2); Rodicio Díaz, J.L. (2); Morales Cerdán, J.M. (2)

(1) Centro de hemodiálisis Los Olmos, FRIAT, Segovia. (2) Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

El objetivo es analizar los parámetros hematológicos y los factores etiológicos de anemia en pacientes tratados con Rapamicina (SRL) grupo I comparándolo con otros regímenes inmunosupresores (CyA+MMF, grupo II y FK-506+MMF, grupo III). Se hizo un estudio transversal donde el grupo de pacientes de SRL procede de los ensayos clínicos realizados los años 1999 y 2000 (tiempo medio de seguimiento de 2 años) y los grupos de CyA y FK se han seleccionado entre trasplantes anteriores y posteriores del mismo periodo de tiempo. Se analizaron los distintos parámetros del hemograma y respecto a factores etiológicos se analizaron: hierro, transferrina, TIBC, ferritina, niveles de Vit B12, Ac fólico y niveles de EPO así como la función renal. Se realizó test de Coombs que fue negativo en todos los pacientes.

	Grupo I (N=11)	Grupo II (N=12)	Grupo III (N=12)	p
Hb	14.6 ± 2.1	12.9 ± 1.8	14.2 ± 1.6	NS
VCM	80.3 ± 4.2	89.8 ± 3.8	89.7 ± 4.2	<0.001
HCM	26.8 ± 1.6	28.8 ± 1.5	29.1 ± 2.2	<0.05
Fe	70.4 ± 29.1	63 ± 25.3	83.3 ± 51	NS
Transfer.	212 ± 40	196 ± 21	214 ± 47	NS
Ferritina	112 ± 93	103 ± 126	230 ± 212	NS
Vit B12	633 ± 301	781 ± 457	601 ± 356	NS
Ac fólico	7.5 ± 2.1	9.4 ± 3.8	8.8 ± 4.7	NS
EPO	18.8 ± 10.2	19 ± 10	16.4 ± 10.2	NS
Cr	1.5 ± 0.47	1.6 ± 0.71	1.4 ± 0.35	NS

**Conclusión** Los pacientes tratados con Rapamicina muestran una microcitosis significativa con respecto a los que reciben otros regímenes inmunosupresores. La patogenia es desconocida no habiendo encontrado datos de ferropenia, déficits vitamínicos ni diferencias en los niveles de EPO con respecto a los otros grupos. Este hallazgo no parece tener implicaciones

## Inmunosupresión con esteroides, MMF y FK-506 en pacientes de alto riesgo inmunológico en trasplante renal

Sierra Bermejo, M.P. (1); Domínguez Gil, B. (2); Gutierrez Martín, E. (2); Martínez Martínez, A. (2); Herrero Berrón, J.C. (2); Muñoz Cepeda, M.A. (2); Rodicio Díaz, J.L. (2); Andrés Belmonte, A. (2); Morales Cerdán, J.

(1) Centro de hemodiálisis Los Olmos, FRIAT, Segovia, Spain. (2) Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

El objetivo de nuestro estudio es comparar los resultados obtenidos en nuestro centro desde Octubre de 1997 hasta Abril de 2000 en pacientes de alto riesgo N=54 Grupo I (Hiperinmunizados (HI) N=15, retrasplantes N=38 y trasplantes combinados de pancreas-riñón N=8) comparándolo con un grupo control de riesgo normal N= 86 Grupo II, constituido por el resto de pacientes tratados con el mismo protocolo, durante el mismo periodo de tiempo. El tratamiento consistió en esteroides (0.5mg/kg/d), FK506 (0.2mg/kg/d) y MMF (1-2gr/d). En el 55% (29) de pacientes de alto riesgo (HI y retrasplantes con pérdida precoz del injerto previo) se asoció ATGAM (15mg/kg/d). La media de seguimiento es de 2 a 3 años.

**Resultados** RA 16 (29%) en grupo I vs 15 (17%) en grupo II p NS; RA confirmados por biopsia 11 (20%) vs 9 (10%) p NS; RACR 2 (3.7%) vs 1 (1.1%) p NS. Infección por CMV 2 (3.7%) vs 3 (3.4%) p NS.

Al mes Cr 1.97[±2] en el grupo I vs 1.57±0.3 en el grupo II p=0.05, niveles de FK 12±5.2 vs 10.4±2.9 p=0.03 y TA 130/77 vs

134/78 p NS.

A 2 años Cr 1.35±0.3 vs 1.31±0.4 p NS, niveles de FK 8.5±2.4 vs 7.8±2.1 p NS y TA 126/74 vs 130/75 p NS.

A 3 años Cr 1.5±1.5 vs 1.33±0.4 p NS, niveles de FK 7.4±2.4 vs 7.7±1.7 p NS y TA 127/75 vs 127/74 p NS.

La supervivencia del injerto es del 83.3% grupo I vs 89.5% grupo II, p NS y la supervivencia del paciente es de 94.4% y 97.7% p NS.

**Conclusiones** Los resultados muestran que la terapia con esteroides, MMF y FK (más ATGAM en casos seleccionados) en pacientes de alto riesgo, es eficaz como muestran los datos de función renal y supervivencia del injerto a medio plazo sin un aumento efectos negativos en infecciones ni supervivencia de pacientes.

## An open-label, multicenter study to further characterize the clinical utility and safety of Sirolimus and Cyclosporine combination treatment in de novo renal allograft recipients

Silva Jr., H.T. (1); Alfieri, F. (2); De Carvalho, D.M. (3); Lasmar, E.P. (4); Medina-Pestana, J.O. (1)

(1) Nefrologia, Hospital do Rim e Hipertensão, UNIFESP, São Paulo, Brasil. (2) Laboratório Wyeth do Brasil, São Paulo, Brasil.

(3) Hospital Bom Sucesso, Rio de Janeiro, Brasil. (4) Hospital Felício Roxo, Belo Horizonte, Brasil.

**Objective** This study further evaluated the clinical effectiveness of sirolimus (SRL) on the incidence of biopsy-confirmed acute allograft rejection, patient and graft survival and safety in de novo renal allograft recipients.

**Methods** 130 primary or secondary cadaveric or mismatched living donor renal allograft recipients were enrolled at centers in Brazil. Fixed doses of SRL were administered at 2mg per day. Cyclosporine (CsA) and corticosteroids (CS) were administered according to local standard of care. Efficacy endpoints included biopsy-confirmed acute rejection (AR), patient survival (PS) and graft survival (GS).

**Results** 130 patients were enrolled (40±13 years of age, 63% males, 5% blacks, 22% cadaveric). Mean SRL and CsA trough levels at 6-months were 8.2±2.5 ng/mL and 168±141 ng/mL, respectively. The incidence of AR was 15% (n=19) at 6 months. PS and GS were 94% and 92% at 6 months, respectively. At months 6 the mean serum creatinine was 147.6±66.9 mmol/L and mean calculated creatinine (Nankivell) was 52.9±22.0 mL/min. At month 6 mean, total cholesterol was 6.9±1.9 mmol/L and mean fasting serum triglycerides was 3.2±1.9 mmol/L. The most common treatment emergent adverse events excluding infection were: hyperlipidemia (45%), constipation (37%), peripheral edema and hypertension (13%), and anemia (11%). The most common treatment emergent infections were: herpes simplex (37%), UTI (17%), acne (12%). There were no reported malignancies. 18 patients (14%) discontinued the study prematurely, with 8 deaths (6%) and 4 adverse events (3%), representing the primary reasons cited for study discontinuation.

**Conclusion** SRL when administered with CsA and CS resulted in excellent PS and GS. Rates of AR and adverse events were consistent with previous studies where concentration controlled SRL was used in conjunction with CsA and CS. Further studies are underway to examine SRL in combination with reduced-doses of calcineurin inhibitors to minimize or prevent SRL-induced

## Utilización de donantes añosos en trasplante renal: una experiencia de 10 años

Solà, R (1); Guirado, L (1); Diaz, JM (1); Sainz, Z (1); Gich, I (2); Garcia, R (1); Picazo, M (1); Ortiz, F (1); Abreu, E (1); Alcaráz, A (1)

(1) Unitat de Transplantament Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain. (2) Servei de Epidemiologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

Debido a la escasez de riñones, utilizamos donantes de más de 60 años durante 10 años. Se describen los resultados obtenidos.

**Material y métodos** Grupo 1: 200 trasplantes con donantes mayores de 60 años; grupo 2: 387 trasplantes con donantes menores de 60 años. Criterios de selección de los donantes: aclaramiento de creatinina apropiado, proteinuria mínima y ecografía renal normal. Inmunodepresión inicial: ciclosporina o Tacrolimus; azatioprina o micofenolato mofetil o sirolimus; y esteroides. Con necrosis tubular aguda (NTA) se añadió suero antilinfocitario retrasando la introducción del anticalcineurínico. Hubo diferencias significativas entre grupo 1 y 2 en: edad del receptor (60.8 vs 43.5 años); muerte del donante por traumatismo craneoencefálico (19% vs 42%); creatinemia del donante (86 vs 98  $\mu\text{mol/l}$ ); isquemia fría (19 vs 17 horas); NTA (44% vs 30%); sesiones de diálisis (4.8 vs 3.5); diuresis de inmediato (76% vs 85%). No hubo diferencia en número de incompatibilidades HLA (3.3 vs 3.4) ni crisis de rechazo agudo (38 vs 36%).

**Resultados** Creatininas anuales grupo 1: 171, 164, 170, 185, 185, 177, 181, 217, 276 y 278  $\mu\text{mol/l}$ ; grupo 2: 134, 133, 133, 140, 134, 137, 132, 152, 181 y 151  $\mu\text{mol/l}$  ( $p=0.001$ ); reintervenciones quirúrgicas 2.2 vs 1.6 ( $p=0.05$ ); días ingreso hospitalario 25 vs 21  $p=ns$ ; supervivencia paciente e injerto a 1000, 2000 y 3500 días: 87%, 77% y 68% (paciente grupo 1); 96%, 91% y 87% (paciente grupo 2); 80%, 67% y 57% (injerto grupo 1); y 90%, 80% y 73% (injerto grupo 2) ( $p=0.00005$ ). En grupo 1, se asociaron significativamente con pérdida del injerto y exitus: mayor edad receptor, NTA severa, y crisis de rechazo agudo repetidas. Supervivencia a 10 años de paciente e injerto con muerte censurada: 89% paciente grupo 1; 92% paciente grupo 2; 83% injerto grupo 1; 84% injerto grupo 2 ( $p=ns$ ).

**Conclusiones** Los riñones de donantes añosos son aptos para trasplante. La función renal y la supervivencia del injerto y del paciente sean peores que con donantes jóvenes. Estos resultados podrían mejorarse implantándolos a receptores jóvenes, evitando la (NTA) severa y las crisis de rechazo agudo repetidas.

### Significado de la infección por citomegalovirus (CMV) en el trasplante renal

Solà, R (1); Sainz, Z(1); Guirado, L(1); Diaz, JM (1); Gich, I (2); Picazo, M (1); Vila, L(3); García, R (1); Abreu, E (1); Ortiz, F (1); Alcaraz, A(1).

(1) Unitat de Transplantament Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain. (2) Servei de Epidemiologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. (3) Laboratori Mediadors Inflamació. Institut de Recerca. Hospital de Sant Pau.

Se analiza la morbilidad por CMV en pacientes portadores de un injerto renal.

**Material y métodos** A 259 pacientes portadores de un trasplante renal realizados entre Junio 1998 hasta Marzo 2002, se les determinó antigenemia pp65 semanalmente entre los días 30 y 90 post-trasplante. Se consideró infección por CMV a la detección de antigenemia positiva sin afectación clínica y enfermedad cuando se acompañó de clínica. Todos los pacientes con antigenemia positiva y sin criterios de enfermedad recibieron tratamiento con ganciclovir endovenoso 3 días, seguido de ganciclovir oral 11 días más. En caso de enfermedad se administró ganciclovir endovenoso durante 14 días. Se definió como NCT a la disfunción progresiva del injerto no atribuible a otras patologías.

**Resultados** Se diagnosticó NCT en el 22,8% de los pacientes, que se relacionó significativamente ( $p=0,03$ ) con la presencia del CMV (35,6% vs 20,1%). Así mismo, la NTA y el número elevado de rechazos agudos presentaron asociación significativa con la NCT (33% vs 17%;  $p=0,005$ ) y (0,3 vs 0,2 crisis de rechazo agudo por paciente;  $p=0,009$ ) respectivamente. El rechazo agudo se relacionó significativamente con la enfermedad por CMV (15,1 vs 4,9%;  $p=0,05$ ).

La creatinina media a los tres meses postrasplante de los pacientes no infectados, con infección, y con enfermedad por CMV fueron respectivamente: 150, 164 y 194  $\mu\text{mol/l}$  ( $p=0,02$ ).

La NTA, la HTA y los eventos cardiovasculares no se relacionaron con el CMV.

No hubo diferencias significativas de la supervivencia del paciente y del injerto según la presencia del CMV

#### Conclusiones

1. La presencia de CMV, se relacionó con el rechazo agudo y la NCT.
2. La NTA y las crisis repetidas de rechazo agudo se asociaron así mismo con la NCT.
3. La función renal a los tres meses del trasplante es peor en los pacientes con enfermedad por CMV.

### Tacrolimus en tratamiento inmunosupresor de inducción en trasplante renal. Comparación con la Ciclosporina A

Solà Puigjaner, R (1); Diaz, JM (1); Guirado, L(1); Sainz, Z(1); Gich, I(2); Picazo, M (1); Garcia, R (1); Abreu, E(1); Ortiz, F (1); Alcaraz, A(1)

(1) Unitat de Transplantament Renal, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain. (2) Servei de Epidemiologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

Se compara la eficacia y seguridad de un regimen de inmunosupresión de inducción con esteroides y Micofenolato mofetil asociados a Ciclosporina A o Tacrolimus.

**Material y métodos** Grupo 1 formado por 240 receptores tratados con tacrolimus y grupo 2 formado por 146 pacientes tratados con ciclosporina A. El tratamiento inmunodepresor de inducción fue con 2 gr/día de Micofenolato mofetil con posterior descenso a 500 mg/día a los 6 meses del trasplante y 30 mg de esteroides con posterior descenso a 0.1 mg/Kg/día. A los pacientes del grupo 1 se les administró además 0.01 mg/Kg/día de Tacrolimus, y 6 mg/Kg/día de Ciclosporina A a los del grupo 2, para buscar seguidamente y en ambos grupos niveles terapéuticos. A los pacientes que presentaron necrosis tubular aguda se les administró suero antilinfocitario durante 5-10 días, retrasando la introducción por los mismos días del anticalcineurínico. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto edad, peso, sexo, talla, marcadores víricos de donante y receptor, causa de muerte del donante, e incompatibilidades HLA. La isquemia fría fue significativamente inferior en el grupo 1 (16.1 vs 19.3 horas.  $p=0.001$ ).

**Resultados** 73.5% del grupo 1 y 88.4% del grupo 2 presentaron diuresis de inmediato ( $p=0.003$ ). El rechazo agudo fue más frecuente en el grupo 2 (12.2% vs 30.6%.  $p=0.001$ ), así como el rechazo agudo vascular (1% vs 3.4%  $p=0.001$ ). La creatininemia al año del trasplante (137 vs 141  $\mu\text{mol/l}$ ), los días de ingreso hospitalario (18.7 vs 21.1 días), las infecciones por el citomegalovirus (9.2% vs 15% de los pacientes), y la supervivencia del paciente y del injerto a los 18 meses (98% vs 94% y 95% vs 93%) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Conclusiones** Ambas pautas inmunodepresoras se muestran eficaces y seguras. Sin embargo con Tacrolimus se reduce la incidencia y gravedad del rechazo agudo.

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES

M<sup>a</sup>.J. Soler, A. Oliveras, J. Parrilla, M. Mir, J.M<sup>a</sup> Puig, J. Lloveras, A. Ysa\*, F. Vidal-Barraquer\*. Servicio de Nefrología, \*Servicio de Cirugía Vascul. Hospital del Mar. Barcelona.

**Objetivo:** Evaluación del tratamiento de la estenosis de la arteria renal en transplantados renales (EART). **Material y métodos:** Análisis de 503 trasplantes renales (TR) realizados en nuestro servicio entre enero 1980 y agosto 2002. Se diagnosticó EART en 34 TR (6,7%) mediante angiografía (estenosis>60%). 74,3% hombres y 25,7% mujeres. Edad: 45,49 +/- 12,62 a. Tiempo hasta el diagnóstico: 368,97 d.(53-1626). La estenosis se localizó en 1/3 proximal en 54,3%. Se realizó tratamiento médico en 17,14%, angioplastia transluminal percutanea (PTA) en 25,7%, y cirugía (CIR) en 57,14%. Se evaluó: creatinina plasmática (Cr), aclaramiento de creatinina (CLCR), presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD, PAM), nº de fármacos hipotensores (FTA) y complicaciones al mes,6m,12m y 24m. Análisis estadístico: análisis de la varianza por medidas repetidas. **Resultados:**

	MES 0 (m <sub>0</sub> )	MES 1 (m <sub>1</sub> )	MES 24 (m <sub>24</sub> )	P (m <sub>1</sub> →m <sub>0</sub> )	P (m <sub>24</sub> →m <sub>1</sub> )
PAS (mmHg)	173,23 (± 29,37)	147,10 (± 20,69)	143,71 (± 20,98)	<b>0,004</b>	0,085
PAD (mmHg)	97,26 (± 15,91)	84,68 (± 11,18)	85,97 (± 13,07)	<b>0,001</b>	0,689
PAM (mmHg)	122,58 (± 19,33)	105,44 (± 13,54)	105,21 (± 15,03)	<b>0,001</b>	0,516
Cr (mg/dl)	2,17 (± 0,93)	2,23 (± 0,99)	2,43 (± 1,46)	0,727	0,563
CLCR (ml/min)	54,37 (± 26,07)	52,33 (± 24,43)	55,42 (± 27,08)	0,316	0,794

**Conclusiones:** 1) Se objetiva un descenso significativo de PAS, PAD, PAM el primer mes post CIR o PTA. 2) Dicho descenso se mantiene a largo plazo (24m) sin observarse diferencias entre los 3 grupos. 3) La función renal no experimentó cambios significativos con ningún tipo de tratamiento.

## ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES: FACTORES PREDISPONENTES Y FORMA DE PRESENTACIÓN

M<sup>a</sup>.J. Soler, A. Oliveras, S. Vazquez, J. M<sup>a</sup> Puig, M. Mir, J. Lloveras, A. Ysa\*, F. Vidal-Barraquer\*. Servicio de Nefrología, \*Servicio de Cirugía Vascul. Hospital del Mar. Barcelona.

La estenosis de la arteria renal en transplantados renales (EART) es causa frecuente y reversible de hipertensión arterial (HTA) y disfunción del injerto. **Objetivo:** Análisis de la incidencia, factores predisponentes (FP) y forma de presentación de la EART. **Material y métodos:** Se diagnosticaron mediante angiografía 34 EART en 503 trasplantes renales (6,7%) en nuestro servicio. Estudiamos la forma de presentación (FPO) y los FP mediante modelos de análisis bivariado y multivariado. **Resultados:** FPO más frecuente: debut brusco o empeoramiento HTA +/- soplo abdominal (52,9%). Análisis bivariado (Chi-cuadrado): HTA previa al trasplante (iHTA): (EART versus no EART) 82,9% vs 65,2% (p=0,033), diabetes mellitus (DM) 22,9% vs 3,7% (p<0,001), antecedentes de cardiopatía isquémica (CI) 11,4% vs 3,1% (p=0,037) y dislipemia (DL) 78,8% vs 6,1% (p<0,001). Análisis multivariado: DM: OR=4,476 (IC 95%:1,174-17,067) p=0,028, DL: OR=50,442 (IC 95%:19,767-128,725) p<0,001. Variables no significativas: edad, sexo, tabaquismo, HTA posterior al trasplante, AVC, claudicación intermitente, rechazo agudo, CMV, tipo de anastomosis arterial, nº arterias, NTA, tiempo de isquemia fría, parámetros analíticos (creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina, colesterol (total, HDL, LDL), triglicéridos, proteinuria, fibrinógeno, potasio sérico y hematocrito) en receptor; edad donante y antecedentes de HTA en donante. **Conclusiones:** 1) La incidencia de EART en nuestro centro es de 6,7%, similar a la descrita en la literatura. 2) Son FP de EART: DM y DL, y marginalmente significativas iHTA y CI. 3) La FPO más frecuente de EART en nuestro estudio fue el debut brusco o empeoramiento HTA +/- soplo abdominal (52,9%).

## Homocisteina en receptores de trasplante renal. Influencia de los anticalcineurínicos. Estudio prospectivo

Suarez Lares, AM (1); Gomez Huertas, E (1); Alvarez, V (2); Coto, E (2); Baltar Martin, J (1); Alvarez Grande, J (1) (1) Nefrología I. Unidad De Trasplante Renal, Hospital Central De Asturias, Oviedo, Spain. (2) Servicio De Genética Del Hospital Central De Asturias

Con objeto de analizar la influencia de los anticalcineurínicos en los niveles de homocisteina en el trasplante renal se realizó un estudio en 73 pacientes en los que se determinaron niveles basales, a los 6 meses y al año de creatinina, ácido fólico, B12 y homocisteina. Todos los pacientes recibieron triple terapia inmunosupresora que incluía un anticalcineurínico: 28 tacrolimus y 45 ciclosporina. Ninguno recibió suplementos de folato ni B12. Se determinó el polimorfismo del MTHFR-C677T. No había diferencias significativas en la homocisteina basal ( $26.9 \pm 13.5$  con tacrolimus vs  $29.3 \pm 13.9$  con ciclosporina  $p=0.45$ ). A los 6 meses la homocisteina desciende más con tacrolimus  $16 \pm 7.4$  vs  $20.1 \pm 8.5$   $p=0.03$  y este resultado se confirma al año  $15 \pm 7.6$  vs  $18.4 \pm 6.4$   $p=0.04$ .

No había diferencias significativas en la creatinina basal entre ambos grupos. A los 6 meses y al año la creatinina era menor con tacrolimus  $1.35 \pm 0.36$  vs  $1.57 \pm 0.45$   $p=0.03$  y  $1.38 \pm 0.35$  vs  $1.54 \pm 0.45$   $p=0.08$  respectivamente. Existe una relación directa entre la creatinina y la homocisteina basal ( $r=0.4$ ,  $P<0.001$ ) a los 6 meses ( $r=0.4$ ,  $p<0.001$ ) y al año ( $r=0.6$ ,  $p<0.001$ ). No se encontró relación entre homocisteina y ácido fólico.

En conclusión durante el primer año de trasplante se produce un descenso de la homocisteina, que es más acusado en los pacientes con tacrolimus que en el grupo con ciclosporina lo que parece estar en relación con la mejor creatinina alcanzada por el grupo de tacrolimus, pero no con los niveles ácido fólico.

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes polimorfismos del gen MTHFR-C677T y la hiperhomocisteinemia en las 3 determinaciones realizadas.

## Estudio multicéntrico, comparativo y aleatorizado, para evaluar la viabilidad de Tacrolimus (TAC) y Ciclosporina en microemulsión (CsA), ambos en monoterapia, después de un trasplante renal

Torregrosa, J. V. (1); Short, C. (2); Nicholson, M. (3); Bakran, A. (4); Cambi, V. (5) (1) UTR, Hospital Clinic, Barcelona, España. (2) Royal Manchester Infirmary, Manchester, Reino Unido. (3) Leicester General Hospital, Leicester, Reino Unido. (4) Royal Liverpool Hospital, Liverpool, Reino Unido. (5) Azienda Ospedaliera di Parma, Parma

**Objetivo** Estudio de 6 meses para comparar la eficacia y seguridad de TAC vs CsA, ambos en monoterapia.

**Métodos** En total, 163 pacientes de 5 centros fueron tratados aleatoriamente en monoterapia con TAC ( $n=81$ ) o con CsA ( $n=82$ ) a dosis iniciales de 0.3 y 10 mg/kg/d, respectivamente. Exceptuando una dosis única intraop. de metilprednisolona 1 g, no se administró esteroides (EST) u otro inmunosupresor. En los pacientes con función retardada del injerto se administró MMF y bajas dosis de EST hasta la recuperación de la función renal.

**Resultados** Las características basales fueron similares (edad media del receptor,  $-44.0$  vs  $43.5$  años-, media de incompatibilidades HLA-2.0 vs 1.9-, e injertos de donante cadáver  $-91.4\%$  vs  $89.0\%$ -) en los grupos tratados con TAC y CsA, respect. La incidencia de rechazo agudo por biopsia (RA) fue de  $32.1\%$  con TAC y de  $42.7\%$  con CsA ( $p=0.163$ ). La incidencia de RA corticorresistente fue  $6.2\%$  con TAC y  $18.3\%$  con CsA ( $p=0.018$ ). Las superv. del paciente y del injerto fueron similares. Al mes 6, la creatinina sérica media fue de  $155.1 \mu\text{mol/L}$  (TAC) y de  $168.2 \mu\text{mol/L}$  (CsA). Los ef. adversos más frecuentes fueron fiebre ( $50.6\%$  vs  $52.6\%$ ), hiperkalemia ( $50.6\%$  vs  $30.5\%$ ,  $p=0.016$ ), e hipertensión ( $45.7\%$  vs  $53.7\%$ ). Ningún paciente desarrolló una diabetes mellitus de novo.

**Conclusión** El tratamiento en monoterapia en trasplante renal es viable con TAC o CsA. La monoterapia con TAC fue más efectiva a la hora de prevenir el RA corticorresistente. El perfil de seguridad de ambos fármacos es comparable.

## Papel del tratamiento de la anemia con R-huevo (EPO) en la progresión de la disfunción crónica del injerto (DCI)

Verde, E; Amann, R; Rengel, M.A.; Anaya, F.; Gutierrez, M.J.; Fernandez, L.; Luño, J.  
Nefrología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Con el objetivo de analizar el papel de la EPO en la progresión de la DCI se estudiaron 91 pacientes (57 M / 34 H;  $51 \pm 12$  años) con DCI y CCr entre 60 - 20 ml/min. Aquellos con Hb < 11 g/dl fueron tratados con EPO (4000 U SC). Se diferenciaron 2 grupos: Grupo A (tratados) y Grupo B (no tratados). Se valoró la progresión de la insuficiencia renal (IR).

37 Pacientes (40,6%) fueron tratados con EPO. No encontramos diferencias en la edad, etiología de la IRCT, edad o sexo de los donantes, disfunción inicial del injerto, episodios de rechazo agudo, ni en la terapia inmunosupresora. En el momento de iniciarse el tratamiento con EPO los pacientes del grupo A presentaban Hb de  $10,4 \pm 0,8$  g/dl, frente a  $13,9 \pm 2,0$  g/dl ( $p < 0,01$ ) en el grupo B. Después de 12 meses la Hb se había incrementado en el grupo A ( $12,2 \pm 1,3$  g/dl;  $p < 0,01$ ), con un descenso en las necesidades de EPO ( $67 \pm 14$  vs  $54 \pm 23$  U/kg/semana;  $p < 0,01$ ). El 70% de los pacientes mantenía una dosis semanal, y el 20% quincenal. Ningún paciente precisó transfusiones durante el estudio.

La progresión de la IR fue más lenta en los pacientes tratados, en función de la pérdida mensual de CCr ( $0,23 \pm 0,65$  vs  $0,77 \pm 0,88$  ml/min/mes;  $p = 0,002$ ). Asimismo en estos la velocidad de progresión fue menor una vez iniciado el tratamiento que en los 6 meses previos ( $1,76 \pm 2,75$  preEPO vs  $0,23 \pm 0,65$  ml/min/mes durante EPO;  $p = 0,009$ ). No encontramos tras el tratamiento diferencias en la proteinuria, tensión arterial, ni número de antihipertensivos utilizados.

En conclusión, el tratamiento de la anemia con dosis bajas de EPO (SC) es muy eficaz en la DCI, enlenteciendo la progresión de la IR.

## RAPAMYCIN USE OFFERS ADITONAL AND VALUABLE IMMUNOSUPPRESSION IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION.

R. Vilalta, A. Vila, L. Callís, L. Pou\*, S. Bullich\*. Nephrology Department and Biochemical Unit\*. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. Spain.

Rapamycin (sirolimus, Rapamune) has been used in our pediatric kidney transplantations in the last two years. Its use combined with basiliximab, an anticalcineurinic inhibitor (cyclosporine), MMF and tapered steroids are compared with an historic group in which basiliximab, cyclosporine, MMF and steroids were used. Ten pediatric patients (6 girls, 4 boys, age 6-22, weight 10-65) received a cadaveric-donor kidney transplantation. Rapamune (1.4 mg/m<sup>2</sup>/day), basiliximab (12 mg/m<sup>2</sup>, on 0 and 4th day), cyclosporine (3 mg/kg/day), MMF (20 mg/kg/day) and tapered 6-methylprednisolone until 0.15 mg/kg/day at the second month was used. This serie is compared with an historic and comparable one (Ten patients from 1997 to 1999) with similar sex distribution, age and weight in which same treatment unless rapamycin was used. There were either no differences in donor age, cold ischemia time and HLA matching. In the first group (rapamycin), mean creatinine was at 24th follow-up month 1.02 mg/100ml (range 0.7-1.4). In the second group (control) mean creatinine was at the same evaluation time (24 months) 1.38 (range 1.1.-1.8) ( $p < 0.03$ ). Cyclosporine-dose use ( $2.5 \pm 0.5$  mg/kg/day) was similar in both groups. Manageable dyslipemia was the main adverse effect observed in the rapamycin group. Rapamycin offers additional immunosuppression that could suppose better graft outcome and longer graft survival.



## BENEFIT FROM BASILIXIMAB IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION RECIPIENTS WITH CHRONIC ALLOGRAFT REJECTION

R.Vilalta, A. Vila, L.Callís, J.Nieto, E.Lara Nephrology Diálisis and Transplant Department. Children's Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron.Barcelona.Spain.

Chronic allograft rejection (CAR) remains the leading cause of late graft failure in childhood following kidney transplantation. Acute rejection episodes (20% increase over basal creatinine level) could usually be seen in this context. 6-methyl-prednisolone pulses (6-M-P, 3 to 5, 10 mg/kg/day) are currently used. In this comparative observation, 6 pediatric kidney-transplanted cadaveric-donor patients (basiliximab group) with CAR and an acute rejection episode were treated with 6-M-P and two basiliximab doses (12 mg/m<sup>2</sup> on days 0 and 4) with good response (decrease of serum creatinine level from 2.8 mg/100 ml (+/- 0.4) to 1.3 (+/-0.4). Other 6 patients with CAR (control group) with no differences in creatinine, age, gender, donor age, HLA matching, cold ischemia time, transplant duration and number of previous acute rejection episodes. Histopathological scores were similar between two groups (4 patients biopsied in each group). In the control group, creatinine level decreased to 1.8 (+/-0.6) (P<0.04). No adverse effects were noted under basiliximab reexposure (4 over 6 patients in the basiliximab group). Basiliximab added to 6-M-P could improve response to acute rejection episodes treatment. Long-term consequence for transplant survival remains subject of later analysis.

## RAPAMYCIN INTERFERES FIBROBLAST ACTIVITY AND HEALING OF SURGICAL WOUNDS.

A.Vila, R.Vilalta, L.Callís, J.Nieto, E.Lara. Nephrology Diálisis and Transplant Department. Children's Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron.Barcelona.Spain.

Rapamycin (sirolimus, Rapamune) has been shown to have potent anti-proliferative effects that impede the development of intimal hyperplasia, a central feature of allograft vasculopathy and chronic rejection. Pro-fibrotic gene expression (RT-PCR for MMP2, MMP9, collagen III and TGF-beta) has been evaluated in rats and was significantly reduced when rapamycin was added to an anticalcineurinic-based immunosuppression regime (Waller J, Nephrol Dial Transpl O 57, 171, 1, 2002). These antiproliferative effects could also interfere with the normal healing process of transplant-operative wound because pro-fibrotic activity also decreases. We would describe depression of fibroblast activity in two pediatric kidney-transplanted patients in whom difficulty of wound-healing under rapamycin treatment was observed. Case 1: Male, 22 years old, 40 kg. Case 2: Female 14 years old, 25 kg. Both received a cadaveric graft with the same immunosuppressor regime (basiliximab, rapamycin, cyclosporine, MMF and tapered 6-methyl-prednisolone. In case 1, surgical wound closed at the 8th week post-transplant. Rapamycin was not stopped. In case 2, surgical wound failed to close at the 12th week post-transplant. Rapamycin suppression was followed by a rapid improvement of healing, and the wound was closed in 2 weeks. In other 8 comparable patients we did not observe this situation. In the two described patients TGF-beta mRNA and TGF-beta in serum are under evaluation and comparison with a control group. Rapamycin use could slow the wound-healing process in some patients more prone to its anti-fibrotic effect.

## RAPAMYCIN IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION AND SUPPRESSION OF CALCINEURIN INHIBITORS.

R.Vilalta, A. Vila, J.Nieto, E.Lara, J.Marchena, L.Callis  
Pediatric Nephrology.H. Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

We would assess the use of sirolimus (rapamycin) in pediatric renal transplantation over a period of 24 months combined with basiliximab,MMF,and tapered steroids without calcineurin inhibitors.Six patients of both genders(3 boys,3 girls) who received their first kidney transplant were included in this observation.They received immunosuppression with basiliximab, rapamycin mycophenolate mofetil, 6-methyl -prednisolone, and initially cyclosporine. Mean age was 11 years (range 6-22) and body weight 25 kg.(range 12-45). All patients were recipients of a cadaveric donor kidney.Cyclosporine was stopped in 7 days or less, when therapeutic levels of rapamycin were obtained between the 3th and 5th day (initial dose 1.2 mg/m<sup>2</sup>/24h,once daily).Rapamycin levels were maintained in a serum-through concentrations between 4-12ng/ml. After transplant, diuresis were obtained immediately in 4 cases and delayed 3 and 5 days in the other. No rejection episodes were detected. All patients obtained normal creatinine levels in 14 days. Lipid results were (milimol): cholesterol 6.3± 0.1, triglicerides 2.5±0.1, LDL-C 3.5±0.1.HDL-C 1.6±0.07. No adverse effects or opportunistic infections were detected. The patients exhibited significantly greater apparent rapamycin oral clearances after cyclosporine withdrawal and doses were increased (range 20-50 %). The half-life was shorter and the clearance greater in patients younger than 11 years. 24 months after their transplant, all patients show normal creatinine level and have normal lives.Rapamycin added to basiliximab,MMF and steroids offers a good and safe immunosuppression.

## P086

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA POSTRASPLANTE RENAL CON CALCITONINA INTRANASAL: RESULTADOS CON DENSITOMETRIA EVOLUTIVA EN 16 PACIENTES.

Zárraga S., Bralo B., García-Erauzkin G., Quintanilla N., Muñiz ML., Iribar I., Lampreabe I.  
Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo - Bizkaia.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de la calcitonina intranasal en el tratamiento de la osteopenia postrasplante renal.

**PACIENTES:** Pacientes trasplantados renales en nuestro centro a los que se administró calcitonina intranasal como tratamiento para la osteopenia postrasplante.

**MÉTODOS:** Retrospectivamente revisamos las historias clínicas de los trasplantados renales tratados con calcitonina intranasal.VARIABLES ESTUDIADAS: 1)Datos demográficos y clínicos; 2)Síntomas y morbilidad; 3) Datos bioquímicos: creatinina plasmática, calcemia, fosforemia, PTHi; 4)Dosis acumulada de prednisona y 5) Densitometrías óseas evolutivas.

**RESULTADOS:** Se ha indicado tratamiento con calcitonina intranasal en 16 pacientes con trasplante renal y osteopenia. Edad: 54,7 ± 18,7; Sexo:V/M=3/13; La inmunosupresión fue con ciclosporina en 11 pacientes y con tacrolimus en 4; Todos los pacientes recibieron prednisona con dosis acumulada de 15,5 ± 17,3 g.; Ningún paciente presentó fracturas y uno desarrolló necrosis avascular de cadera. 4 pacientes se habían sometido previamente a paratiroidectomía. El tratamiento se inició a los 47,6 ± 44,2 meses del trasplante y la dosis de calcitonina intranasal empleada fue de 191,6 ± 71,5 mg/día. El tiempo de tratamiento fue de 20 ± 16 meses. La creatinina basal, al año y 2 años de tratamiento se mantuvo estable en un rango de 1,1-1,6 mg/dl de media. La PTHi media descendió de 342,5 basal a 191,7 pg/ml(2º año). La calcemia se redujo desde 9,1 basal hasta 8,4 mg/dl(2º año). La densitometría ósea muestra una ganancia de masa en las dos regiones estudiadas: L2-L4:0,790 ± 0,03 g/cm<sup>2</sup> basal y 0,860 ± 0,09 g/cm<sup>2</sup> al año; Fémur total: 0,660 ± 0,17 g/cm<sup>2</sup> basal y 0,800 ± 0,24 g/cm<sup>2</sup> al año.

**CONCLUSIONES:** 1.- La calcitonina intranasal puede ser una alternativa para el tratamiento de la osteopenia-osteoporosis postrasplante.2.- Los pacientes con osteopenia y dolores óseos multifactoriales podrían beneficiarse del efecto analgésico de la calcitonina.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL RESCATE CON TACROLIMUS EN 57 TRASPLANTADOS RENALES EN TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA.

Zárraga S., Urbizu J.M., Virto J.\*, Orbe J.\*, Gómez-Ullate P., Amenábar J.J., Gainza F.J., Lampreabe I. Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo-Bizkaia. \*Facultad de Ciencias Económicas.

**OBJETIVO:** 1) Analizar la experiencia del rescate a Tacrolimus (FK) en trasplantados renales en tratamiento previo con ciclosporina (CyA) 2) Comprobar la seguridad del cambio de tratamiento respecto a la función renal.

**MÉTODO:** Revisamos las historias clínicas de los trasplantados renales con rescate a FK desde CyA. Registrando información de: 1) Datos demográficos; 2) Síntomas y morbilidad; 3) Causa del rescate; 4) Datos clínicos y bioquímicos pre- y post-rescate (1 año).

**RESULTADOS:** Se han realizado en nuestro centro 1778 trasplantes renales (1980-Marzo 2002). En 63 pacientes se modificó el tratamiento de CyA por FK. V/M=25/38; Edad=39,9±15,3; El tiempo medio desde el trasplante hasta el rescate fue 36,5±34,1 meses y el seguimiento desde el rescate ha sido de 1 año. El 36% recibía micofenolato mofetil (MMF). En 10 pacientes se perdió el injerto por nefropatía crónica. La principal causa del rescate fueron los efectos adversos estéticos (en 50 casos), seguida del rechazo agudo (en 2). Existieron 3 casos de diabetes. Las dosis iniciales de FK empleadas fueron de 0,11±0,03 mg/kg/día. Los niveles promedio al mes y 6 meses fueron de 7,1±7,9 y 7,3±5,8 ng/mL, respectivamente. La dosis de MMF se redujo en un 25%. El colesterol total descendió de 234±53,1 a 161±95 mg/dL ( $p < 0,05$ ). La dosis media de prednisona se redujo a la mitad. La función renal se mantuvo estable. No observamos aumento de la tasa de infecciones. El rescate por motivos estéticos fue exitoso en todos los casos salvo en 2. En los casos de rechazo agudo se recuperó función renal.

**CONCLUSIONES:** 1. El rescate con tacrolimus es seguro y eficaz en la mayoría de casos; 2. La función renal se mantiene estable; 3. La causa más frecuente de rescate son los efectos adversos estéticos de la CyA; 4. El colesterol total desciende significativamente; 5. Se minimiza el desarrollo de diabetes y 6. La dosis de prednisona y MMF se reducen con el empleo de FK.

### Valoración de los donantes en un programa de trasplante hepático de donante vivo: resultados preliminares de un programa interhospitalario de pacientes adultos y pediátricos

Vicente López, E. (1); Lopez-Santamaria, M. (2); Quijano Collazo, Y. (1); Gamez, M. (2); Nuño Vazquez-Garza, J. (1); Murcia, J. (2); Lopez Hervas, P. (1); Zarzosa Hernandez, G. (1); Barcena Marugan, R. (1); García, M. (1); Ruiz Del Arbol, L. (1); Fernández, J. (2); Muñoz, M. (1);

(1) Unidad de trasplante hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain. (2) Unidad de trasplante hepatointestinal. Hospital Infantil La Paz.

El inicio de un Programa de Trasplante hepático de donante vivo obliga al estudio riguroso de los potenciales donantes según protocolos previamente establecidos y consensuados por todos los miembros que participan en el Programa. A través de los mismos son valorados aspectos clínicos, analíticos, inmunológicos, anatómicos, psiquiátricos y sociales. Solamente un reducido grupo de donantes 'potenciales' son finalmente considerados donantes 'reales'.

**Objetivo** Valorar los resultados obtenidos con el estudio de los donantes vivos 'potenciales' en un Programa cooperativo de trasplante hepático de donante vivo en pacientes adultos y pediátricos.

**Pacientes y metodos** De los 25 pacientes afectados de enfermedades hepáticas terminales que requirieron un trasplante hepático de donante vivo, han sido analizados aquellos correspondientes a los realizados desde el mes de Abril del año 2000 (20 trasplantes). Fueron valorados en este periodo de tiempo, 51 donantes. Los parentescos de los mismos fueron: madre (20), padre (14), primo (4), hermano/a (5), hijo/a (4), esposa (1), tía (1) y amigo (1). Otros 5 donantes para cuatro receptores (1 adulto y 3 pacientes pediátricos) se encuentran en la actualidad en estudio para su posible inclusión: madre (1), padre (2), primo (1) y marido (1).

**Resultados** De todos los donantes 'potenciales' estudiados, solo 20 llegaron a ser donantes 'reales'. Madre (9), padre (5), primo (1), hermano/a (1), hijo/a (3) y amigo (1). Las causas que motivaron el descarte para ser donante vivo fueron: Presencia de 'mejor candidato' (25), contraindicación médica (5) y contraindicación social (1). 7 donantes estudiados para su inclusión en el programa vieron imposibilitado su deseo por la realización del trasplante con donante vivo; Realización del trasplante con donante cadáver (3); fallecimiento del receptor (3) y realización de una resección hepática que hizo innecesario el trasplante (1). 9 receptores tuvieron el ofrecimiento de 1 donante, 9 de 2 y 1 de 3 y 6 donantes, respectivamente.

**Conclusiones** Un 40% de los donantes 'potenciales' para trasplante hepático acaban siendo donantes 'reales'. La relación familiar continúa siendo un factor decisivo en este generoso ofrecimiento. El estudio riguroso de los mismos garantizará un

### Complicaciones biliares en el trasplante hepático de donante vivo

Bombuy, E.; Fuster, J.; Charco, R.; Fondevila, C.; Rodrigo-Laiz, G.; Ferrer, J.; Visa, J.; García-Valdecasas, J.C.  
Cirugía Hepática i Trasplantament. IMD., Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

**Introducción** El trasplante hepático en adultos de donante vivo (THDVa) es una alternativa válida frente a la escasez de órganos. Su mayor complejidad técnica hace esperables un mayor número de complicaciones postoperatorias. El objetivo de este estudio es analizar las complicaciones biliares en nuestra serie.

**Métodos** De marzo del 2000 a agosto del 2002 se realizaron 24 THDVa, utilizando el lóbulo hepático derecho. Se analizaron las disposiciones anatómicas de la vía biliar en el donante, el tipo de anastomosis realizado, las complicaciones biliares, su manejo y posterior evolución.

**Resultado** Anatomía vía biliar: en 5 casos (20,8%) se encontró un único conducto hepático derecho, en 18 casos (75%) había dos conductos hepáticos derechos mientras que en 1 caso existía una trifurcación biliar derecha. En los 5 casos con hepático único se practicó una reconstrucción conducto a conducto. Las anastomosis biliares que se realizaron cuando existía más de un conducto hepático fueron: 9 hepatico-yeyunostomía doble (37,5%), 8 conducto a conducto (2:1) previa unión de los 2 hepáticos en la cirugía de banco (34,8%), 1 conducto a conducto (3:1) y en 1 caso una anastomosis conducto a conducto en uno de los hepáticos y una hepatico-yeyunostomía en otro. Complicaciones biliares postoperatorias: 12 fugas biliares (50%), 6 de ellas motivaron una reintervención. Tres pacientes con anastomosis conducto a conducto fueron convertidas a hepaticoyeyunostomía. Complicaciones biliares tardías (>30 días): 5 casos de estenosis de anastomosis de la vía biliar (20,8%), en 4 casos se solucionaron mediante dilataciones percutáneas repetidas de la anastomosis biliar, con colocación de un stent en dos de ellos, 1 paciente fue intervenido realizándose una dilatación neumática y nueva calibración de la anastomosis.

**Conclusión** El porcentaje de pacientes con variaciones anatómicas de la distribución de la vía biliar intrahepática es elevado. Las complicaciones biliares son causa frecuente de morbilidad y reingresos hospitalarios.

### Factores de riesgo para la donación hepática en vivo y criterios de exclusión. Impacto en nuestra lista de espera

Moreno Gonzalez, E.; Meneu Diaz, J.C.; Loinaz Seguro, C.; García García, I.; Jimenez, C.; Gomez, R.; Abradelo, M.; Garfia, C.; Moreno Elola-Olaso, A.; Ferrero, E.; Fundora, Y; Cortina, J.  
Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

**Introducción** El trasplante hepático de donante vivo adulto (THDVA) representa una opción técnica para reducir la mortalidad en lista de espera.

**Objetivo** 1) Identificar los factores de exclusión en donantes de hígado y  
2) conocer cuantos receptores, pueden ser beneficiarios de estudio de al menos un donante.

**Diseño del estudio** Prospectivo y descriptivo

**Material y método** Entre Mayo de 1995 (primer caso de THDVA realizado en España) y Octubre de 2002, realizamos 12 THDVA (0% de mortalidad en donantes). Se evaluaron prospectivamente (Febrero 1995-Abril 2002) un total de 60 voluntarios (muestra de estudio) para 29 candidatos en lista de espera. La edad media de los donantes estudiados fué de 34,2±12,3 (53,2% mujeres).

**Resultados** Tras un tiempo medio de estudio de 2,1±0,2 semanas se excluyeron el 80% de los donantes y se aceptaron el 20% restante (después de 6,1±1 semanas de estudio). Las causas de exclusión fueron: a) relativas a la seguridad del donante (69,3%) [volumetría hepática desfavorable 48,7%; hepatopatía no conocida 10,3%; estados de hipercoagulabilidad subclínicos 10,3%]; b) relativas al grado de compatibilidad donante-receptor (ABO compatible no isogrupo) (28,2%) y c) trasplante con injerto cadáver (2,6%). Hasta el 33,3% de los receptores que dispusieron de un potencial donante vivo, pudieron trasplantarse por esta vía. De entre los restantes, continúan en lista el 12,5%, fallecieron en la espera el 8,3% y se trasplantó con injerto parcial (seg I, II, III, IV) procedente de 'split' in situ el 4,2%. El resto, se trasplantaron con injerto de cadáver (41,7%).

#### Conclusiones

1) El porcentaje de donantes excluidos por motivos de seguridad es elevado (69,3%) lo que contribuye, junto al nivel de entrenamiento técnico, a la nula (0%) tasa de mortalidad operatoria en donantes.

2) Las posibilidades de que un candidato en lista presente un donante vivo adecuado alcanza el 33% y por tanto 3) se reduce la

## Utilidad del Angio-TC Dual en la evaluación de donantes vivos para trasplante hepático

Fernandez Cuadrado, J (1); Alonso Torres, A(1); López Santamaría, M (2); de Vicente, E(3); Gamez Arance, M (2); Quijano, Y(3); Murcia Zorita, J (2); Nuño, J (3); Jara Vega, P(4); Gomez León, N(1).

(1) Servicio de Radiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. (2) U de Trasplantes Dtº de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. (3) Servicio de Cirugía, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. (4) Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

**Objetivo** Mostrar nuestra experiencia con Angio-TC Dual (ATCD) en el proceso de evaluación de donantes vivos para trasplante hepático (TH), discutiendo sus posibilidades y limitaciones.

**Material** En un programa inter hospitalario de TH pediátrico y de adultos con experiencia en 29 TH de donante vivo (22 pediátricos, 5 adultos), se utilizó en el proceso de evaluación de los donantes la ATCD en los últimos 14 casos. El número de potenciales donantes evaluados con esta técnica fué de 27 (15 hombres, 12 mujeres), 20 para trasplante pediátrico (18 para segmento lateral izquierdo, SLI, 2 para lóbulo derecho, LD), y 8 para trasplante de adultos (todos para LD). La edad de los potenciales donantes fué de  $33,7 \pm 1,5$  años (media  $\pm$  desv típica de la media).

**Métodos** Los estudios con ATCD fueron realizados en un equipo Toshiba Asteion en condiciones protocolizadas: tras administración de contraste i.v. se realizó estudio hepático bifásico con fase arterial y portal, y posteriormente las imágenes fueron analizadas en una estación provista de software adecuado. Se evaluó la anatomía vascular, arterial y portal, el drenaje venoso, el volumen del injerto, y la existencia de eventual patología. En los casos de LD se estudió además la vascularización del lóbulo izquierdo restante tras una hipotética resección del LD, como procedimiento para minimizar la morbilidad en el donante.

**Resultados** Los datos proporcionados por la ATCD sobre la anatomía arterial fueron suficientes en todos los casos menos uno, en el que se indicó arteriografía selectiva; en otro, la fase venosa portal tampoco fue adecuada, realizándose resonancia vascular con gadolinio. Se detectaron 4 casos de arteria hepática izquierda (AHI) con origen en la gástrica izquierda, 3 de trifurcación de ambas arterias hepáticas y de la arteria gastroduodenal, 1 caso de AHI con origen en la hepática común, 3 casos de ramas portales derechas de la porta izquierda, (de los que 2 se usaron como injertos para SLI), y 4 de trifurcación portal. La fase de drenaje venoso fue adecuada en todos los casos. La volumetría estimada fue de  $277,4 \pm 18,8$  ml en los SLI, y  $987,9 \pm 101,2$  en los LD, con buena correlación ( $r=0,9015$ ) en los casos en los que se utilizó el injerto respecto al peso. De los 13 potenciales donantes no utilizados, 5 lo fueron por realizar el TH con otro donante vivo, 2 por TH de donante cadáver, 2 por muerte del receptor, 1 por anatomía poco favorable, 1 por sospecha de S. de Alagille, y 1 por proceso tumoral del receptor con afectación extrahepática.

**Conclusiones** La ATCD es una herramienta útil en el proceso de evaluación del donante para TH con injerto de donante vivo. Sustituye con excelente fiabilidad y poder de resolución a otros procedimientos de diagnóstico por imagen más invasivos, evitando por lo tanto potenciales complicaciones.

## EL PROCESO DE DONACION EN VIVO DEL TRASPLANTE HEPATICO EN ADULTO

C. Cabrer, A. Rimola, M. Manyalich, D. Paredes, F. Fatjó, E. Trias, A. Vilarrodona, JC García-Valdecasas. Hospital Clínic. Barcelona

**Objetivo, material y métodos:** Conocer la opinión del donante vivo a partir de su propia experiencia y los factores emocionales, sociales y económicos que puedan condicionar la calidad de vida post donación. Se han incluido 22 donantes vivos desde Marzo 2000 a Abril 2002. A los 6 meses de la donación se distribuyó un cuestionario anónimo de 40 preguntas que evaluaban el proceso de donación, la recuperación del donante y las consecuencias económicas y sociales de la donación.

**Resultados:** El 71,5 % de los donantes vivos se ofrecieron espontáneamente al conocer esta alternativa terapéutica y experimentaron un sentimiento positivo. Un 93% opinaron que la información que recibieron del proceso se correspondió a la realidad. Cuando consultaron su decisión de donar con personas allegadas, el 42 % de las veces fue contraria a la suya, pero en ningún caso le hicieron dudar. La relación entre los familiares del donante y el receptor post donación fue la misma en el 58 % de los casos, en ningún caso empeoró. Ninguno de ellos consideró renunciar a la donación y el 100 % volverían a hacerlo. El tiempo medio de baja laboral fue de 96,33 días (rango 21-150 días) y supone en el 36 % de los donantes algún déficit económico.

**Conclusión:** La donación de vivo de lóbulo hepático derecho adulto es una alternativa terapéutica aceptada por las personas. La protección del donante no solo implica el resultado médico de la donación sino la calidad de vida post donación, siendo necesario continuar su estudio para que la donación no le represente un perjuicio adicional.

## ¿ES POSIBLE EL TRASPLANTE HEPÁTICO SIN TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES?

E. Ramos, A. Dalmau J Figueras, A. Sabate, J. Fabregat, M. Koo, J. Torras, A. Rafecas, C. Lama, E. Jaurrieta. **Unidad de Trasplante Hepático. Hospital de Bellvige, L'Hospitalet.**

**Objetivo;** Establecer que variables se relacionan con la necesidad de transfundir hematíes durante un trasplante hepático (TH).

**Métodos;** Estudio observacional con recogida prospectiva de datos realizada entre septiembre de 1998 y noviembre de 2000. Se incluyen 122 TH sucesivos (67% varones y 34% mujeres) cuyas indicaciones más frecuentes fueron el hepatocarcinoma (40%) sobre cirrosis y la cirrosis hepática (39%). En el 52% de los casos se realizó un shunt portocava y en el 93% la técnica de piggy-back. Para el estudio estadístico se empleó un modelo de regresión logística y se calculó el área bajo la curva ROC.

**Resultados;** El 34% de los pacientes no requirió transfusión de hematíes. En el estudio multivariante el grado de Child ( $p=0.013$ ), el nivel de hemoglobina preoperatoria (0.01) y el empleo de un shunt porto-cava temporal intraoperatorio (0.045) fueron las únicas variables que influyeron de forma significativa. El valor del área bajo la curva ROC fue de 0,9.

**Conclusiones;** En la actualidad en más de 1/3 de los casos es posible realizar un TH sin transfundir hematíes. La implementación de algunas medidas concretas como la mejoría de la hemoglobina preoperatoria y el empleo de un shunt porto-cava temporal intraoperatorio podrían aumentar el % de pacientes sin transfusión.

## ¿INFLUYE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA) POSTOPERATORIA PRECOZ EN EL EN TRASPLANTE HEPÁTICO (TOH)?

Cabezuelo JB\*, Ramirez P, Acosta F, Torres D\*, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Ríos A, González F, R. De Angulo, Sánchez Bueno F, Robles R, Parrilla P. **Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. \*Unidad de Investigación Hospital General Universitario de Elche, (Alicante).**

**Introducción.** Durante el TOH, el pinzamiento de la VCI y de la vena porta provoca alteraciones en la hemodinámica sistémica y renal. Existen evidencias de que el bypass venovenoso (BPVV) y la técnica del Piggy-Back (PGB) mejoran la presión de perfusión renal, sin embargo, hay controversia sobre su influencia en el desarrollo de IRA postoperatoria.

**Objetivo.** Investigar si la técnica quirúrgica influye en el desarrollo de IRA en el periodo postoperatorio precoz (1ª semana) del TOH.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo de 184 TOH consecutivos 142H / 42 M, edad  $46 \pm 13$  años. Indicaciones: C.hepática (68%), retrasplante (13,5%), P.A.F (8,7%), F.H.F (2,7%) y T. hepáticos (7,1%). La ciclosporina se suministró 12 h después de la intervención. Criterios de IRA: CreatS  $> 1,5$ mg/dl o incremento del 50% sobre la CreatS basal, y la oliguria que precisara diálisis. Pacientes: grupo IRA precoz  $n=57$ , grupo no IRA 127. T.estándar  $n=84$ , BPVV  $n=20$ , PGB  $n=80$ . Variables analizadas: T. quirúrgica, hemoderivados, agonistas adrenérgicos, complicaciones intraoperatorias. Test: U Mann-Whitney, Chi cuadrado, Regresión logística.

### Resultados

**Análisis univariante.** Al comparar los grupos IRA precoz y no IRA encontramos diferencias significativas en las siguientes variables: las transfusiones de plasma y crioprecipitado, la técnica quirúrgica, el uso de noradrenalina y dobutamina, y en las complicaciones intraoperatorias.

**Análisis multivariante.** Los factores independientes de riesgo de IRA precoz fueron: la técnica estándar vs PGB, OR 3,06 (1,2-7,3), el BPVV vs PGB, OR 4,7 (1,2-18) y la transfusión de crioprecipitados  $> 20$  u OR 1,04 (1-1,1).

### Conclusiones

1. El PGB disminuye la incidencia de la IRA precoz postrasplante hepático.
2. La transfusión de crioprecipitado  $> 20$  u, fue también un factor predictivo de IRA precoz.

## Tratamiento endovascular de las complicaciones vasculares detectadas durante la realización del trasplante hepático y en el seguimiento

Marini, M. (1); Gómez, M. (2); Cao, J.I. (1); Aguirrezabalaga, J. (2); Sellés, C. (2); Suárez, F. (3); Otero, A. (3)

(1) Radiología vascular e intervencionista, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain. (2) Departamento de Cirugía-Trasplante hepático. (3) Departamento de A. Digestivo-Trasplante hepático.

**Objetivo** Presentar nuestra experiencia en el tratamiento endovascular de las complicaciones vasculares detectadas durante la realización del trasplante hepático o en el seguimiento.

**Material y métodos** Revisamos retrospectivamente 415 trasplantes hepáticos realizados consecutivamente en nuestro hospital entre 1994-2002 y 20 pacientes trasplantados antes de ese periodo en otros programas de trasplante y seguidos ahora en nuestro centro. Analizamos las complicaciones vasculares y su tratamiento endovascular.

**Resultados** Complicaciones arteriales en 22 pacientes: 16 trombosis arteriales, 3 de ellas tratadas satisfactoriamente con fibrinolíticos, y 6 estenosis de la arteria hepática todas ellas tratadas con angioplastia transluminal percutánea (ATP). Doce pacientes tenían complicaciones portales. En 3 casos había trombosis crónicas de la unión esplenomesentericoportal que se trató durante el trasplante hepático a través de la vena umbilical, con prótesis metálicas y cierre de comunicaciones porto sistémicas competitivas mediante espirales metálicas. En 2 casos había trombosis agudas y se trataron por vía transparietohepática con trombectomía mecánica y fibrinolíticos. En 7 casos había estenosis en la anastomosis portal, 5 de ellas se tratan por vía transparietohepática, una por vía transyugular mediante ATP, endoprótesis y TIPS y una en quirófano a través de la vena mesentérica inferior en el curso de una hepaticoyunostomía. Catorce pacientes presentaron complicaciones en las suprahepáticas y/o cava, 9 pacientes se trataron mediante ATP repetidas con buenos resultados y en 4 se les colocó una prótesis metálica por fallo de la ATP.

**Conclusiones** El tratamiento endovascular de las complicaciones vasculares del trasplante hepático es muy resolutivo. En aquellos pacientes en los que se realizaron procedimientos endovasculares durante el trasplante hepático fueron eficaces en la fase aguda y a largo plazo. En las complicaciones vasculares relacionadas con el trasplante, las técnicas endovasculares complementan las técnicas quirúrgicas tradicional

## Resultados del trasplante hepático en enfermos portadores de TIPS: comparación con un grupo control

Moreno, A.; Moreno, E.; Meneu, J.C.; García, I.; Loinaz, C.; Jimenez, C.; Gomez, R.; Abradelo, M.; Fraile, M.; Jimenez, S.; Marín, L.M.; Calvo, J

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

**Objetivo** Comparar los resultados del trasplante hepático tras inserción TIPS y un control. Estudio retrospectivo, longitudinal, comparativo.

**Material y métodos** Entre Abril de 1996 y Octubre de 2002 realizamos 875 trasplantes. Entre Enero de 1996 y Octubre de 2002 se ha llevado a cabo 26 trasplantes sobre portadores de TIPS. Se ha comparado este grupo con un grupo control de 50 enfermos trasplantados en este periodo, escogidos aleatoriamente. Ambos grupos son homogéneos, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, sexo, estadio UNOS, estadio Child, ni etiología de la hepatopatía.

### Resultados

1. Supervivencia actuarial a 1 y 3 años: grupo TIPS: 96.15% y 89.29% y grupo control: 87.8% y 81 % (p=0.33).
2. En el 73.9% de los casos portadores de TIPS éste fue clínicamente efectivo, y en el 88.9% el eco-doppler postoperatorio demostró un flujo normal.
3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de espera en lista de trasplante (7.68±5.59 vs 6.30±5.14 meses, p=0.357); duración de la intervención (538,2±90.03 vs 518.3±123.68 p=0.485), tiempos de isquemia fría (330.63±221.25 vs 335.78 ±166.75 minutos p=0.921), consumo de hemoderivados: concentrados de hematíes: 7.36±11.59 vs 4.77±2.78, p=0.269), plasma fresco congelado: (15.62±7.51 vs 17.36±13.46, p=0.548), plaquetas: (7.2 ±5.52 vs 6.07±5.57 p=0.42); complicaciones postoperatorias: (vasculares 3.8% vs 7.1%, no vasculares :11.5% vs 15.7%, p=0.5); duración de la estancia en UCI (3.56±3.29 vs 4.23±3.44, p=0.433), estancia hospitalaria (19.04±13.18 vs 19.21±8.19 p=0.95), ni frecuencia de retrasplante (0% vs 4.5%, p=0.27).

**Conclusiones** La inserción de TIPS es efectivo para el control de las complicaciones de la hipertensión portal previo al

## Trasplante hepático en enfermos portadores de TIPS

Moreno, A.; Moreno, E.; Meneu, J.C.; García, I.; Gomez, R.; Jimenez, C.; Loinaz, C.; Abradelo, M.; Fraile, M.; Jimenez, S.; Ferrero, E.; Manrique, A.

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

**Objetivo** Reflejar los resultados del trasplante en portadores de TIPS. Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional.

**Metodos** Entre Abril de 1986 y Octubre de 2002 hemos realizado 875 trasplantes hepáticos. Entre enero de 1996 y octubre de 2002 hemos llevado a cabo 26 trasplantes en enfermos portadores de TIPS. Edad media: 53.54±9.85 años, sexo: varón 76.9%. Estadío de Child B 50%, C 42.3%. Derivación porto-sistémica quirúrgica: 1 enfermo.. TIPS inserto de forma urgente :65% causa de inserción del stent: hemorragia digestiva 65.4%, varices no sangrantes 15.4%, ascitis 15.4%. Inserción de un segundo o tercer TIPS: 11.5%, y necesidad de dilataciones: 19.2%. Stent permeables antes del trasplante: 84%. El 73.9% había sido clínicamente efectivo. Tiempo medio trascurrido desde inserción del TIPS al trasplante: 13.2±22.12 meses. Tiempo medio de espera en lista: 13.20±5.59 meses; duración media del trasplante 538±90.03 minutos, tiempo medio de isquemia fría 330.63±221.25 minutos, y caliente 59.79±22.34 minutos. Peso medio del hígado 1286.52±414.82 gramos. Consumo medio de 4.77±2.78 concentrados de hematíes, 15.62±7.51 unidades de plasma fresco congelado, y 7.20±5.52 unidades de plaquetas.

**Resultados** El 92.3% de los enfermos están vivos tras un seguimiento medio de 32±24.63 meses. La supervivencia actuarial a 1, 3

y 5 años fue 96.15, 89.29 y 89.29%. Complicaciones intraoperatorias: 1) broncoespasmo grave; 2) Síndrome posreperusión (2). Complicaciones postoperatorias: disfunción grave (1), ictericia obstructiva por estenosis de anastomosis (2) y por estenosis y litiasis intrahepática (1). Eco-doppler postrasplante: flujo vascular normal: 88.9%

Mortalidad perioperatoria: 0%, Mortalidad en el seguimiento: 7.69% (2 casos): recidiva de hepatocarcinoma fibrolamellar (1), en postoperatorio de cirugía para tratamiento de cáncer de lengua (1).

**Conclusiones** El TIPS es un tratamiento útil para el control de las complicaciones de la hipertensión portal en los enfermos en lista espera de trasplante hepático.

## Resultados de la tromboendovenectomía de eversión en el tratamiento de la trombosis portal durante el trasplante hepático

Robles Campos, R (1); Fernández Hernández, JA (1); Marín, C (1); Hernández, Q (1); Sánchez-bueno, F (1); Ramírez, P (1); Acosta, F (2); Piñero, A (1); Parrilla, P (1)

(1) Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. (2) Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

**Introducción** Gracias a la experiencia técnica obtenida en el campo del trasplante hepático y al desarrollo de diferentes técnicas quirúrgicas para su manejo, la trombosis portal no es considerada en la actualidad una contraindicación para el trasplante. Apesar de este hecho, los resultados obtenidos en este grupo de enfermos son en ocasiones subóptimos, siendo además discutida la técnica quirúrgica a emplear, bien la tromboendovenectomía o el by-pass veno-veno.

**Pacientes y métodos** Entre Mayo de 1988-Diciembre de 2001 se han realizado 455 TH de los que 32 (7%) presentaban TP. De estos

8 (4%) pertenecían al grupo I (los 227 primeros trasplantes) y 24 (10%) al grupo II (los restantes 228). Veinte (62%) eran del tipo Ib,

7 (22%) del tipo II/III, y 5 (16%) del tipo IV. Veintidós casos eran varones (69%), con una edad media de 50 años (rango 30-70 años), y en todos los casos la TP se desarrolló sobre un hígado cirrótico, de origen etanólico en 15 casos (47%), por VHC en 11 (35%), 2 casos de etiología autoinmune, 1 caso de CBP, 1 caso por VHB y 2 casos criptogenéticos. En 5 casos (15%) existían antecedentes de tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal. El método quirúrgico consistió en todos los casos en una tromboendovenectomía de eversión bajo visión directa con oclusión del flujo portal con balón de Fogarty. Una vez lograda la recanalización se procedió a heparinización local y anastomosis portal termino-terminal. No se efectuó en ningún caso heparinización postoperatoria sistémica.

**Resultados** De los 32 casos en que se intentó la tromboectomía, esta se logró en 31 ocasiones (96%), fracasando sólo en un caso de TP tipo IV que se resolvió mediante arterialización portal. De los 31 casos exitosos, sólo uno con TP tipo IV se retrombosó. La supervivencia de los enfermos de la serie a los 5 años fue del 69% al haber fallecido diez pacientes de los que sólo 2 (6%) lo hicieron por causas relacionadas con la TP y su tratamiento, y ambos con TP tipo IV. La mortalidad del grupo I fue del 50% y del 25% (p<0.05) para el grupo II.

**Conclusiones** El tratamiento idóneo de la TP es discutido y depende del grado de TP y de la experiencia del cirujano. En nuestra



## Las complicaciones biliares en el trasplante hepático: un problema sin resolver

Amador, A.; Bombuy, E.; Martí, J.; Mans, E.; Ibarzabal, A.; Fuster, J.; Charco, R.; Rodríguez-Lai, G.; García-Valdecasas, J.C.

Cirugía hepática y trasplante, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introducción** La incidencia de complicaciones biliares en la literatura oscila entre 10%-30%. La reconstrucción biliar en el trasplante hepático continua siendo un tema controvertido, debido a que a pesar de la experiencia adquirida y de las diferentes modificaciones técnicas introducidas la incidencia continua siendo elevada.

El objetivo de este estudio retrospectivo consiste en determinar la incidencia, tipo, y el tratamiento de las complicaciones biliares en los últimos 200 trasplantes hepáticos realizados.

**Métodos** Desde Agosto de 1999 hasta Julio del 2002, en el HCP se han realizado 200 trasplantes hepáticos de donante cadaver. La técnica de elección en la reconstrucción biliar es la coledoco-coledostomía con tubo de Kehr. Se ha revisado el número, tipo y tratamiento de las complicaciones originadas en la vía biliar de estos pacientes.

**Resultados** En 75 pacientes (37.5%), se detectaron complicaciones derivadas de la vía biliar. Cuarenta y un pacientes presentaron fugas biliares, de las que 24 respondieron a tratamiento conservador, a 5 se les practicó tratamiento endoscópico y 10 tuvieron que ser sometidos a tratamiento quirúrgico. Se detectaron 14 pacientes con estenosis de la vía biliar extrahepática de las que 4 precisaron tratamiento quirúrgico, 6 fueron sometidas a tratamiento intervencionista y las restantes 4 respondieron a tratamiento conservador. En 15 pacientes se diagnosticaron complicaciones relacionadas con el tubo de Kehr, de los que 1 precisó tratamiento quirúrgico y 2 tratamiento intervencionista.

**Conclusiones** El índice de complicaciones biliares en los pacientes trasplantados continua siendo elevado. Ni la experiencia acumulada ni las modificaciones técnicas han disminuido esta incidencia. A pesar de todo, la pérdida de injertos como consecuencia de esta elevada morbilidad es, en esta serie nula.

## Requerimientos transfusionales, fluidoterapia y fármacos vasoactivos intraoperatorios en relación con la técnica de trasplante empleada

Moreno, E.; Meneu, J.C.; Fundora, Y.; García, I.; Jimenez, C.; Loínaz, C.; Gomez, R.; Abradelo, M.; Perez-Cerdá, F.; Moreno, A.; Ortega, P.

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

**Objetivo** Valorar la repercusión de la preservación de cava (piggy-back) en el consumo intraoperatorio de sangre y fármacos vasoactivos en relación con el by-pass y el clampaje total.

**Material y método** Entre Mayo de 1986 y Octubre de 2002, se realizaron un total de 875 THO. De entre ellos se elijen aleatoriamente 50 pacientes divididos en tres grupos: piggy-back (16), by-pass (16) y clampaje (17). No hay diferencias en la edad media, sexo, UNOS, Child-Pugh, indicaciones de trasplante entre los grupos.

**Resultados** Tras un seguimiento medio  $134,63 \pm 32,19$  meses, el 97,% de los pacientes permanecen vivos. No hubo mortalidad operatoria. Observamos diferencias en el consumo de sangre (fig 1:p=0,04), cristaloides (fig 2:p=0,04) e inotropos (fig 3:p=0,03) en función de la técnica realizada. Sin embargo, no hubo diferencias en relación con las complicaciones postoperatorias, el síndrome postreperfusión, la insuficiencia renal aguda ni la mortalidad postoperatoria.

**Conclusiones** El piggy-back reduce el consumo de hemoderivados y fluidos intraoperatorios y contribuye a la estabilidad hemodinámica postreperfusión.

## Las complicaciones vasculares en el trasplante hepático

Amador, A.; Martí, J.; Ibarzabal, A.; Bombuy, E.; Mans, E.; Uzategui, E.; Fuster, J.; Charco, R.; Rodríguez-Laiz, G.; García-Valdecasas, J.C.

Cirugía Hepática y Trasplante, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introducción** La incidencia de complicaciones vasculares en el trasplante hepático oscila entre el 1%-20%. La complicación vascular más frecuente es la trombosis arterial, que la mayor parte de las ocasiones provoca pérdida del injerto. La experiencia adquirida y de las diferentes modificaciones técnicas introducidas han ayudado a la disminución de este tipo de complicaciones.

El objetivo de este estudio retrospectivo consiste en determinar la incidencia, tipo, y el tratamiento de las complicaciones vasculares en los últimos 200 trasplantes hepáticos realizados en este centro.

**Métodos** Desde Agosto de 1999 hasta Julio del 2002, en el HCP se han realizado 200 trasplantes hepáticos de donante cadáver. Se ha revisado el número y tipo de complicaciones arteriales y venosas, así como el tratamiento realizado.

**Resultados** En 12 pacientes (6%), se detectaron complicaciones vasculares. Seis pacientes (3%) presentaron trombosis arterial, de las que 2 se resolvieron espontáneamente, 2 precisaron tratamiento médico (heparina) y 2 llevaron a la pérdida del injerto y re-trasplante. Se detectaron tres pacientes (1.5%) con estenosis arterial de las que 2 respondieron a tratamiento conservador y 1 requirió dilatación neumática. En esta serie tres pacientes (1.5%) presentaron trombosis de la vena porta. Solo en un paciente fue preciso el tratamiento quirúrgico, los otros dos presentaban trombosis parcial y la evolución fue satisfactoria con tratamiento conservador.

**Conclusiones** Las complicaciones vasculares representan un problema menor en el trasplante hepático. Sin embargo su aparición va seguida de una importante morbilidad asociada (nº de reintervenciones y nº de retrasplantes).

## Hepatic allograft arterialization by means of gastroduodenal branch-patch technique. Risk factors for hepatic artery thrombosis and long term results

Moreno Gonzalez, E.; Meneu Diaz, J.C.; Loinaz, C.; García García, I.; Jimenez, C.; Gómez, R.; Abradelo, M.; Ortiz Johansson, C.; Moreno Elola-Olaso, A.; Manrique, A.

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital Doce de Octubre, Madrid

**Introduction** It is estimated that nowadays, as much as 20% of primary allograft will fail within the first year after liver transplantation. Arterial complications account for 64%-82% of the complications.

**Objective** 1. To analyze the incidence of artery thrombosis and to assess the benefit of using a branch-patch anastomosis for arterialization as a technique of choice.

**Material and methods** Between April 1986 and October 2002, 875 liver transplants were performed in our institution

**Results** After a mean follow-up of 72 months (range, 3-174), an HAT was seen in 22 cases (overall incidence: 2.51%). A branch-patch anastomoses (group II) was carried out in 60.5%; the presence of an HAT was detected in 5 cases (1.03%); an end to end anastomosis (group I) was done in 39.5% and an HAT developed in 14 cases (4.4%). (4.4% vs 1.03%: 4.3 times).

**Conclusions** A branch-patch technique represents the procedure of choice for arterialization of the hepatic allograft.

## ¿EXISTE UN PERFIL HEMODINÁMICO INTRAOPERATORIO CARACTERÍSTICO PREDICTIVO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA) EN EL POSTOPERATORIO PRECOZ DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (TOH)?

Cabezuelo JB\*, Ramirez P, Acosta F, Torres D\*, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Ríos A, Sánchez Bueno F, R, de Angulo, Robles R, González F, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. \*Unidad de Investigación Hospital General Universitario de Elche, (Alicante).

**Introducción.** Durante el TOH pueden producirse importantes alteraciones hemodinámicas debido a pérdidas de sangre, al pinzamiento de grandes vasos sanguíneos y a disturbios metabólicos, que pueden afectar a la función renal del receptor.

**Objetivos.** Investigar si los enfermos que desarrollaron IRA postoperatoria precoz (1ª semana), tuvieron durante la intervención del TOH un comportamiento hemodinámico diferente, respecto de los pacientes sin IRA.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo de 184 TOH consecutivos, 142H /42M, edad 46±13 años. Indicaciones: C.hepática (68%), retrasplante (13,5%), P.A.F (8,7%), FHF (2,7%) y T. hepático (7,1%). Criterios de IRA: CreatS>1,5mg/dl, o incremento del 50% sobre la CreatS basal, oliguria con necesidad de diálisis. Pacientes: grupo IRA precoz n=57, grupo no IRA n=127, con monitorización hemodinámica intraoperatoria. Analizamos 7 variables hemodinámicas: PAS, PAD, PAM, PVC, PCP, IC, IRVS; en 5 momentos diferentes del TOH. A1, inducción anestésica; A2, a los 5 min. del inicio de la cirugía, B1, a los 5 min. del inicio de la F.anhepática; C1 y C2 a los 5 min. del inicio y 5 min. del final de la F. Neohepática, respectivamente. Tests estadísticos: prueba de t, Regresión logística.

**Resultados.** En el análisis univariante, fueron significativas las siguientes variables hemodinámicas: PAS en B1, C1 y C2, PAM en B1 y C1, la PVC en A1, la PCP en A1, el IC en C1 y C2. En el análisis de regresión logística, resultaron significativos los siguientes factores de riesgo: la PAS < 100 mmHg en B1, OR=0,98 (0,97-0,99), la PVC > 12 mmHg en A1 OR=1,18 (1,0-1,3) y el IC < 5,8 L/min/m<sup>2</sup> en C2, OR=0,7 (0,5-0,8).

**Conclusiones.** Los enfermos con IRA precoz tuvieron una presión arterial más baja en la fase anhepática y una función cardíaca subóptima en la fase neohepática.

## Trombosis portal en el trasplante hepático

Gómez Bravo, MAGB; Obispo Entrenas, AOE; García Gonzalez, IGG; Tamayo López, MJTL; Serrano Diez canedo, JSDC; Bernardos Rodriguez, ABR; Reig, MR; Romero Vargas, ERV

Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreáticas y trasplantes, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

Estudio retrospectivo sobre 26 trombosis portales entre 1990 y 2002, de un total de 394 trasplantes hepáticos. La edad media de los pacientes es de 53 años. La hepatopatía más frecuentemente era la cirrosis alcohólica, estadio B de Child-Pugh.

Clasificamos las trombosis portales en dos grupos, parciales (12) y completas (14). Se destacó si el diagnóstico fue en el estudio pretrasplante o fue un hallazgo intraoperatorio. En cada caso hemos recogido la técnica quirúrgica empleada y la morbimortalidad relacionada con ella.

De los 26 casos (27%) eran conocidas antes del trasplante (6 de ellas eran completas y 1 parcial) y (73%) se diagnosticaron en quirófano (8 eran completas y 11 parciales) La mortalidad global fue del 30.7%, en el grupo de trombosis completas fue del 50% y la mitad de ellas eran conocidas.

En las trombosis parciales la técnica más empleada fue la tromboectomía con anastomosis porto-portal (91.6%), sin embargo en las completas se realizó esta técnica solo en el 50 % de los casos, requiriendo en el resto, otras técnicas de revascularización. En los casos en los que se realizaron anastomosis especiales la mortalidad fue del 85.7%. El tiempo quirúrgico fue similar en toda la serie. Las complicaciones más frecuentes fueron el hemorragia intraperitoneal y digestiva alta. La trombosis de la porta no representa una contraindicación para el trasplante, aunque la mortalidad aumenta en los casos de la trombosis completa. Las técnicas de screening empleadas no detectan la mayoría de las trombosis portales en especial las de tipo parcial, siendo diagnosticadas de forma intraoperatoria.

### Autonomic neuropathy is associated to hemodynamic instability during human liver transplantation

Pérez Peña, JM (1); Rincón Rodríguez, D(2); Bañares Cañizares, R (2); Olmedilla Arnal, L(1); Garutti Martínez, I(1); Arnal, D (1); Calleja Kempin, J (3); Clemente Rincón, G (2)

(1) Anestesiología y Reanimación, Hospital Gregorio Marañón. (2) Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón.

(3) Departamento de Cirugía, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

End-stage liver disease is frequently associated to autonomous neuropathy (AN). The hemodynamic changes occurring during liver transplantation require an adequate autonomous response for maintaining cardiovascular stability.

**Aim** To evaluate the influence of AN in evolution of liver transplant procedure.

**Patients and methods** 41 liver transplant (LT) patients were prospectively studied. AN was previously evaluated by seven cardiovascular tests assessing sympathetic (Sy) or parasympathetic (P) function. Patients were classified as absent (A), early (E) or definite dysfunction (D). An hemodynamic study was performed before and after vascular clampings. Duration of LT, transfusion requirements, arterial hypotension episodes (systolic pressure lower than 90 mmHg more than 10 minutes) during surgery, incidence of post-reperfusion syndrome (PRS), cardiac arrhythmia and requirements of vasoactive drugs were evaluated.

**Results** Duration of surgery and transfusion requirements were similar among groups. Hemodynamic parameters were similar at baseline. However, hyperdynamic circulation worsened during surgery in D patients, as shown by a significant increase in cardiac output and by a significant decrease in systemic vascular resistance. The incidence of PRS was greater in the AN group. Vasoconstrictors requirements during reperfusion were similar among groups. Arterial hypotension during neohepatic period was more frequent in patients with AN (A: 46%, E: 56%, D: 63%), requiring more frequently vasoconstrictor (A: 30 % E: 44 % D: 68 %) and inotropic therapy (A: 23 % E: 33 % D: 31 %).

**Conclusions** AN is associated with hemodynamic impairment, and with an increase of vasoactive drugs requirements during liver transplantation, probably associated to an impairment in reflex vasoconstrictor response to surgical manipulations and changes of blood volume. AN may be associated to a greater surgical risk during LT. The preoperative evaluation of AN may

### Autonomic neuropathy in end-stage cirrhotic patients and evolution after liver transplantation (LT)

Pérez Peña, JM (1); Rincón Rodríguez, D(2); Bañares Cañizares, R (2); Olmedilla Arnal, L(1); Garutti Martínez, I(1); Grigorov Tzenkov, I(1); Calleja Kempin, J (3)

(1) Anestesiología y Reanimación, Hospital Gregorio Marañón. (2) Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón.

(3) Departamento de Cirugía, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Autonomous neuropathy (AN) is frequently observed in end-stage liver cirrhosis and it has been associated to a higher mortality.

**Purpose** To evaluate the prevalence of AN in end-stage liver disease, the relationship with the degree of liver dysfunction and systemic circulatory disturbances, and to analyze the evolution of AN after LT

**Methods** 62 end-stage liver cirrhosis patients evaluated for liver transplantation were prospectively studied including etiology and severity of liver disease and AN. AN was evaluated by seven cardiovascular tests assessing sympathetic or parasympathetic function before and 6 month after LT. Patients were classified as absent (A), early (E) or definite dysfunction (D). Hemodynamic studies were performed.

**Results** AN appeared in 67.7% of cases (E: 24.2%, D: 43.5%). Parasympathetic dysfunction was more prevalent than sympathetic dysfunction (59.7% Vs. 20.9%). There were no relation between etiology of liver disease and AN. AN was significantly related with Child score. Hyperdynamic circulation was more marked in patients with a definite AN as shown by a greater cardiac output (CO)

(9 Vs. 7.3 L/min) and a lower peripheral resistences (SVR) (666 Vs. 866 dyn.s.cm-5) than in A group. Moreover, AN score significantly correlates with CO and SVR. The overall prevalence of AN decreased 6 months after LT (67.7 % Vs 48%) due to a significant reduction in definite AN (43.5 Vs. 14.8 %;  $p < 0.05$ ). AN improved in 70 % of cases. Sympathetic dysfunction remained only in 1 patient after LT.

**Conclusions** AN is frequent in liver transplant candidates, irrespective of etiology of liver disease. The worsening of liver function is related to a more severe AN. The severity of systemic circulatory disturbances seems to correlate with severity of

## Cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis during liver transplantation: comparison with pulmonary artery thermodilution

Grigorov Tzenkov, I; Arnal, D; Perez Peña, JM; Olmedilla Arnal, L; Garutti Martínez, I; Sanz Fernández, J. Anestesiología y Reanimación, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

The continuous monitoring of the cardiac output during the liver transplantation is an essential part of the intraoperative management of the patient's hemodynamics. Recently, a new method of measurement based on the thermodilution calibrated pulse contour analysis was proposed.

**Purpose** To verify the accuracy of the new method during the liver transplantation, a comparison with the pulmonary artery thermodilution method was performed.

**Method** In a prospective study, 320 paired measurements of the cardiac output in ten sampling moments were taken from 35 patients undergoing orthotopic liver transplantation. After the initial calibration of the pulse contour analysis, no further recalibrations were performed. The Bland and Altman's statistical method was used for analysis of the data. The analysis of the covariance was used in the comparisons with related parameters.

**Results** There was a small bias  $0.17 \pm 0.26$  l.min<sup>-1</sup> for the whole sample of paired measurements, associated with limits of agreement: from -4.45 to +4.79 l.min<sup>-1</sup>. The additional analysis showed comparable biases and limits of agreement for any single moment of the study period. The difference between both methods was bigger when high cardiac output and low systemic vascular resistance was showed. No relation with any other hemodynamic parameter in any specific moment of the procedure was found.

**Conclusion** During the liver transplantation procedure, the pulse contour analysis can detect changes in the cardiac output. Large variations in the absolute value are possible, overcoat in hyperdynamic states.

## Utilización de una derivación porto sistémica transyugular intrahepática (TIPS) avanzada en esplénica como porta receptora en trasplante hepático

López Hervás, P (1); de Vicente, E (1); Quijano, Y (1); Nuño, J (1); Zarzosa, G (1); García, M (3); Bárcena, R (3); Honrubia, A (2)

(1) Cirugía General, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. (2) Departamento de Anestesia y Reanimación Hospital Ramón y Cajal Madrid, España (3) Departamento de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Introducción** La derivación porto sistémica transyugular intrahepática como puente al trasplante hepático debe quedar intrahepática para evitar complicar el trasplante.

**Caso clínico** Un paciente con hepatopatía terminal por virus C requirió la colocación de una derivación porto sistémica transyugular intrahepática, (TIPS). En su evolución un nuevo episodio de sangrado requirió dilatación del TIPS, efectuándose la colocación de dos nuevas prótesis telescópadas, que avanzaban en la vena esplénica siendo después sometido a trasplante hepático ortotópico. En la hepatectomía se apreció que el TIPS sobrepasaba la porta, avanzando francamente en la vena esplénica. La disección de mesentérica superior con idea de utilizar un puente, encontró una vena con aspecto inflamado, de poco calibre y abundante circulación colateral. La sección de la porta a través del TIPS mostró las mallas metálicas incluidas en la pared venosa,

y una porta con buen flujo. Como solución se efectuó la anastomosis de la porta receptora a la porta donante con parte del TIPS incluido. En su evolución el flujo portal, comprobado ecográficamente, se ha mantenido permeable.

**Discusión** Si la prótesis expansible queda fuera del hígado interfiere con el trasplante y la dificultad de su extirpación es grande: así, Clavien describe en 1998 la necesidad de efectuar una dificultosa reconstrucción esplenomesentérica retropancreática con confluencia iliaca donante. En nuestro caso un puente mesentérico portal no fue posible, la reconstrucción venosa se juzgó de elevada morbilidad y la arterialización hepática se consideró menos segura, con peligro de hemorragia por hipertensión. Por ello se optó por la anastomosis de la porta donante a la porta receptora con el resto de prótesis incluido. La evolución posterior confirmó la permeabilidad vascular.

**Conclusiones** En caso de encontrar TIPS avanzados en porta, en ausencia de la posibilidad de reconstrucciones más

## Monitorización invasiva vs monitorización no-invasiva en el manejo anestésico del trasplante hepático

García-Izquierdo, M. (1); Gomez-Fleitas, M. (2); Solares, G (3); Casanova, D (4).

(1) Servicio de Anestesia, Hospital Universitario Valdecilla, Santander, Spain. (2) Servicio de Cirugía. (3) Servicio de Anestesia.

(4) Servicio de Cirugía.

**Introducción** Nuestro propósito fue comprobar si la monitorización, de la presión venosa central (PVC), la saturación venosa de O<sub>2</sub> de la cava superior (SvO<sub>2</sub>cs) y el gasto cardiaco obtenido mediante sonda esofágica, ODM (GCeODM), es una alternativa válida a la presión capilar pulmonar (PcP), la saturación mixta de O<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>) y el gasto cardiaco continuo (GCC) obtenidas por catéter colocado en la arteria pulmonar (AP).

**Material y métodos** Se estudiaron 5 pacientes consecutivos sometidos a un trasplante de hígado. Se colocó un catéter fibroptico en la AP, para medir la PcP, el GCC y la SvO<sub>2</sub>, y otro en la cava superior para medir la PVC y la SvO<sub>2</sub>cs. Además se introdujo una sonda esofágica ODM para medir el GCeODM. Se tomaron medidas simultáneas de los 6 parámetros estudiados cada 15 minutos. Se utilizó el test de regresión ( $p < 0.05$ )

**Resultados** Se encontró una relación significativa entre los valores del GCeODM vs GCC ( $r=0.71$ ,  $p < 0.01$ ), entre los de la SvO<sub>2</sub>cs vs SvO<sub>2</sub> ( $r=0.84$ ,  $p < 0.001$ ), y finalmente entre la PVC vs la PcP ( $r=0.88$ ,  $p > 0.001$ ).

Estos resultados sugieren que los valores obtenidos por un catéter fibroptico colocado en la cava superior, y GCeODM es menos invasiva, reduce la morbilidad y el coste de un catéter en la AP.

## Biopsia hepática sellada con fibrina en pacientes trasplantados hepáticos o en lista de espera

Albéniz Arbizu, EAA (1); López San Román, ALS (1); García González, MGG (1); Foruny Olcina, JFO (1); García-Hoz Rosales, FGR (2); Bárcena Marugán, RBM (1); Gil Grande, LGG (1); Plaza Palacios, GPP (1)

(1) Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, E28034 Madrid. (2) Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico de San Carlos, E28003 Madrid

**Introducción** La biopsia hepática (BH) es muy frecuentemente necesaria en la evaluación de candidatos a trasplante hepático (TH) y, sobre todo, en el seguimiento de los pacientes trasplantados. Ambos tipos de pacientes presentan a veces trastornos hemostáticos, que aumentan los riesgos de la BH, incluso hasta el punto de contraindicar su realización percutánea.

Presentamos nuestra experiencia en el uso de la técnica de biopsia hepática percutánea sellada con fibrina (Tissucol®) en estos pacientes.

**Material y métodos** Se seleccionaron prospectivamente pacientes con trastorno hemostático, definido como uno o más de los siguientes factores: tratamiento antiagregante activo, actividad de protrombina  $< 65\%$  o plaquetas  $< 65.000/uL$ . Se obtuvo consentimiento en todos los casos. La BH fue hecha por un médico experto, con guía ecográfica y usando una aguja Tru-Cut® de 14G (Allegiance Santé, Châteaubriand, Francia). Tras extraer la aguja interna de corte, se mantuvo la vaina in situ, inyectando a su través 2 mL de Tissucol-Duplo(r)-500, al tiempo que se retiraba la misma. Tras la BH, los pacientes se controlaron clínicamente durante 24 horas, y al día siguiente mediante hemograma y eco.

**Resultados** Se hicieron 26 BH selladas en un total de 26 pacientes: 3 trasplantados con tratamiento antiagregante, 16 trasplantados con alteración de hemostasia y 7 hepatópatas con alteración de hemostasia. En todos los casos se obtuvo muestra suficiente para estudio histológico. Se observaron dos complicaciones, ambas en trasplantados con coagulopatía: un hematoma intrahepático asintomático de resolución espontánea, y una hemorragia intra- y perihepática autolimitada pero que requirió trasfusión de 2 concentrados de hemáties.

**Discusión** La BH sellada con Tissucol(r) es un procedimiento sencillo y razonablemente seguro, que permite obtener muestra suficiente de tejido en pacientes en los que la técnica habitual se considere peligrosa o contraindicada. Esto es especialmente importante si no se dispone de BH transyugular.

## Valor de la microcirugía en una unidad de trasplantes de órganos abdominales

Quijano Collazo, Y.; Vicente López, E.; Nuño Vazquez-Garza, J.; Lopez Hervas, P.; Zarzosa Hernandez, G.; Aguilera Velardo, A. Unidad de trasplante hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Universidad de Alcalá. Madrid, Spain.

La Microcirugía es una técnica que solo de forma excepcional está al alcance del cirujano general. Los programas de trasplante de órganos abdominales han ido incorporando a la Cirugía General procedimientos técnicos que han permitido conseguir importantes avances terapéuticos.

**Objetivo** Exponer la eficacia de la Microcirugía en una unidad de trasplante de órganos abdominales y de cirugía Hepato-bilio-pancreática en el ámbito asistencial y en el desarrollo de líneas de investigación.

### Ambito asistencial

**Pacientes y método** 1. Actividad en donante vivo hepático adulto-adulto: 2000-2002 5 pacientes (3 V y 2 M) que recibieron injerto hepático de lóbulo derecho, cuya reconstrucción vascular arterial se realizó con técnica microquirúrgica.  
2. Reconstrucción esofágica mediante injerto libre de yeyuno: 1998-2000. 2 pacientes (1 V y 1 M) con enfermedades neoplásicas del seno piriforme, a los que se realizó exéresis total de laringe y del esófago cervical con posterior reconstrucción del tránsito intestinal mediante un injerto libre de yeyuno revascularizado con técnicas microquirúrgicas en el mismo tiempo quirúrgico.  
3. Cirugía hepato-bilio-pancreática: 2001. 1 paciente afecta por un citoadenocarcinoma de 18 cm. De diámetro localizado en la cabeza pancreática a la que se realizó una duodenopancreatectomía cefálica con resección de la vena Mesentérica Superior y de la arteria Hepática. La reconstrucción de esta última requirió el empleo de la Microcirugía.

Línea de Investigación:

**Material y método** El trabajo de investigación en trasplantes de órganos que se ha desarrollado en el ámbito de la Cirugía Experimental y la selección del modelo de animal pequeño se basó en el conocimiento de que las ratas isogénicas son el soporte biológico idóneo para realizar el planteamiento de un problema de índole inmunológico, dadas sus características de identificabilidad, conocimiento de su MHC y distribución internacional. En otro orden de cosas, este modelo presenta ventajas logísticas en la realización del procedimiento, debido a que el tamaño de la muestra y el mantenimiento de los animales permite el abaratamiento de los costes.

**Resultados** En 10 años de trabajo se requirió un soporte de 500 animales para realizar cronológicamente: 1. Aprendizaje de la técnica microquirúrgica, 2. Trasplante de intestino delgado heterotópico y 3.- Trasplante de intestino delgado ortotópico. Una vez conseguida la validación del modelo se inició una línea de investigación sobre tolerancia inmunológica.

**Conclusiones** La Microcirugía puede considerarse una disciplina necesaria en una unidad especializada de cirugía HPB y Tx de órganos abdominales. En nuestra opinión, sería aconsejable establecer un periodo de aprendizaje en esta técnica, para los médicos en

## Supervivencia y calidad de vida tras 10 años del trasplante hepático en niños

Asensio, M.; Margarit, C.; Ortega, J.; Iglesias, J.

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain.

Además de una correcta función del injerto en los trasplantados pediátricos debe conseguirse un adecuado desarrollo físico y mental que les permita una integración social adecuada.

El objetivo de este trabajo es analizar el grupo de pacientes que han sido trasplantados hace más de 10 años, estudiando la supervivencia, la situación clínico-analítica durante el seguimiento, el desarrollo pondero-estatural y la situación socio-familiar.

Desde junio del 85 a enero del 92 realizamos 66 trasplantes hepáticos (Tx) en 57 niños, con una edad media de 55 meses y un seguimiento de entre 10 y 16.5 años,. La principal indicación (57%) fueron las cirrosis colestásicas (atresia vías biliares).

La supervivencia de pacientes al 1, 5 y 10 años fueron del 66%,57% y 52%. Para los injertos fueron del 57%, 50% y 44% en los mismos periodos. El 65% de los fallecimientos se produjeron durante el primer año. Se realizaron 9 retrasplantes urgentes y 2 en el seguimiento. 28 pacientes han superado los 10 años postrasplante.

A los 10 años prácticamente todo el grupo presenta valores bioquímicos hepáticos y renales normales.

La inmunosupresión inicial fue en todos con ciclosporina y corticoides, a lo largo del seguimiento 14 fueron convertidos a tacrolimus (7 por hiperplasia gingival, 5 por disfunción hepática y 1 por neutropenia). La complicación mas importante han sido las enfermedades linfoproliferativas, incluidos 2 linfomas, todos han curado. El resto de complicaciones han sido menores.

Todos, menos uno, presentan un adecuado desarrollo pondero-estatural y excepto tres retrasos psicomotores, los demás están en una situación socio-familiar acorde a lo esperado para su edad. 22 (79%) tienen una percepción subjetiva de encontrarse bien.

Aunque al tratarse de una serie antigua la supervivencia es baja debido fundamentalmente a los problemas durante el postoperatorio, una vez superada esta fase la calidad de vida de la mayoría de niños trasplantados es excelente.

### Estudio comparativo entre injertos parciales y completos en trasplante hepático infantil

Asensio Llorente, M.; Margarit, C.; Lázaro, J.L.; Ortega, J.; Bilbao, I.; Hidalgo, E.; Murio, E.; Iglesias, J.  
Unidad Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

La diferencia de tamaños entre el donante y el receptor es frecuente en los trasplantes pediátricos. Desde hace años se utilizan técnicas de reducción del injerto para adecuarlo al tamaño necesario. El propósito de nuestro trabajo es comparar la morbi-mortalidad entre los pacientes trasplantados con injertos parciales (TxIP) y completos (TxIC).

Realizamos un estudio retrospectivo comparando los 42 TxIP con los 114 TxIC realizados entre junio de 1985 y septiembre del 2002. El peso y edad media, así como el cociente de pesos donante-receptor y la situación crítica del receptor presentaron diferencias significativas.

La supervivencia del injerto a los 3 meses, 1 y 5 años para los TxIP fue del 58%, 52% y 52% y para los TxIC fue del 75.4%, 68% y 53% (p:0,2). Teniendo en cuenta sólo los trasplantes electivos la supervivencia a los 3 meses fue del 82% en los TxIP y del 75% en los TxIC.

La trombosis arterial apareció en 12 TxIC y sólo en 1 TxIP. El resto de complicaciones no mostraron diferencias significativas.

No existen diferencias significativas en la supervivencia debidas a la necesidad de reducir el injerto. Cuando sólo se consideran los trasplantes electivos ambas supervivencias son prácticamente iguales.

### Trasplante hepático en niños menores de un año de edad

López Santamaría, MLS (1); Gamez, MGA (1); Murcia, JMZ (1); Leal, NL (1); Hernandez, FH (1); de Vicente, EDV (2); Quijano, YQ (2); Nuño, JN (2); Frauca, EF (3); Camarena, CC (3); Hierro, LH (3); de la Vega, AV (3); Diaz, MCD (3); Jara Vega, PJV (3) (1) Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. (2) Departamento de Cirugía, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. (3) Servicio Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

**Antecedentes** El trasplante hepático (TH) en niños muy pequeños plantea dificultades inhabituales en otros grupos de edad. Los resultados podrian en consecuencia ser inferiores.

**Objetivo** 1°. mostrar nuestra experiencia y resultados en TH en niños menores de 1 año de edad. 2°. Analizar la influencia de: a) el uso de técnicas alternativas de TH, y b) experiencia del grupo, sobre los resultados (mortalidad) y eficacia del procedimiento (tasa de retrasplantes), en este grupo de niños.

**Material** 69 niños sometidos a TH antes del primer año de vida (81 injertos). La atresia biliar fué la principal indicación (n=45, 65,2%) seguida de insuficiencia hepática aguda (n=10). Los injertos fueron segmento lateral izquierdo (SLI, n=49, 35 de donante cadáver, 11 de donante vivo, 2 de bipartición in situ, 1 split ex vivo), hígado entero (n=27) y lóbulo izquierdo de cadáver (n=5). **Métodos** Se analizan supervivencia de los enfermos, injertos, pérdida precoz del injerto y tasa de retrasplantes (reTx), globalmente y según del tipo de injerto y época del TH (antes y después de 1/1/1996, fecha equidistante en tiempo).

**Resultados** 55 niños viven (79,7%). La supervivencia (Kaplan-Meier) a 3m, 6m, 1a, 3a, 5a y 10a es de 91%, 84,6%, 81,5%, 79,8%, 77,6% y 77,6% respectivamente. La supervivencia es diferente (p<0,05) entre 1ª y 2ª época (66,6% vs 86,6%), así como la supervivencia al año del TH (70,8% vs 86,6%). De las 17 pérdidas precoces del injerto observadas, la mayoría fué durante la primera época. El uso de donantes vivos y split permitió incrementar la actividad (2ª época: 50 TH en 45 niños < 1a, tasa reTx 10% vs 1ª época: 31 TH en 24 niños < 1a, tasa reTx 22,6%). El 100% de los injertos de donante vivo y split están funcionantes. La peor tasa de supervivencia es en injertos de hígado entero (70,4%).

**Conclusiones** 1° Realizado por grupos con experiencia, los resultados del TH en niños < 1a son comparables a los de otros grupos de edad. 2°. Las técnicas alternativas incrementan las posibilidades de acceso al TH con unos resultados comparables.



## Trasplante hepático segmentario en un neonato

Iglesias Berengue, J. (1); Ortega López, J. (1); López Espinosa, J. (1); Montferrer Estruch, N. (2); Asensio Llorente, M. (3); Margarit Creixell, C. (3)

(1) Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

(2) Servicio de Anestesiología. (3) Grupo de Cirugía y Trasplante Hepático Pediátrico.

**Antecedentes personales** Parto prematuro, 1ª gestación que finalizó en cesárea electiva a las 33 (3/7) semanas con apgar 4-6, peso 1,525 gr, talla 39 cm. Hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia al primer día de vida. Sepsis neonatal al 5º día. Presenta hepatoesplenomegalia, hipoglucemia, transaminitis e hiperbilirrubinemia. Serologías y metabopatías negativas. Biopsia hepática; cambios compatibles con hepatitis neonatal.

**Ingreso UCIP** Edad 2 meses 7 días, peso 3,350 gr, clínicamente estable. Con hepatoesplenomegalia y circulación colateral. Analíticas; BT 24,13; AST 616; ALT 165; GGT 65; 21% Quick; TTPA ratio 2,6; ATIII 33%; Factor V 48%. Paracentesis evacuadora (562 cc).

**Intervención** Donante de 6 años. Reducción del injerto a segmentos II-III (tiempo de preservación 5 horas). Laparotomía subcostal bilateral, drenando 600 cc de líquido ascítico. Anastomosis de VSH izquierda del donante a la VSH del receptor; anastomosis portal T-T; anastomosis arterial del TC del donante a aorta infrarrenal del receptor. Anastomosis biliar: hepático-yeyunostomía en Y de Roux. Tissucol en superficie cruenta. Flujo arterial 55 cc/min, portal 280 cc/min. Duración de la cirugía 4 horas 35 minutos; fase anhepática de 50 minutos.

**Evolución postquirúrgica** Permaneció 14 días en UCIP, presentó disfunción por lesión de preservación (resuelto durante la primera semana), hipogamaglobulinemia e hipofosfatemia. Ventilación mecánica durante 5 días, dobutamina 4 días, PGE1 9 días. Inició vía enteral al 4º día.

Inmunosupresión con metilprednisolona en pauta descentente y tacrolimus (primera semana con dosis de 0,20 mg/kg cada 12 horas, y niveles entre 3,3 y 6,2 ng/ml; posteriormente dosis entre 0,30 y 0,43 mg/kg cada 8 horas, y niveles entre 6,7 y 14,5 ng/ml).

Alta de UCIP con 2,740 gr. Analíticas: BT 1,58; AST 17; ALT 45; Quick 64%, TTPA ratio 1,9; ATIII 115%. Ocho días después es dada de alta del hospital.

## Variabilidad de la dosificación de tacrolimus en un programa de trasplante hepático infantil

Iglesias Berengue, J. (1); López Espinosa, J. (1); Ortega López, J. (1); Bullich Marín, S. (2); Pou Clave, L. (2); Asensio Llorente, M. (3); Margarit Creixell, C. (3)

(1) Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) Laboratoris Clinics, Hospital Vall d'Hebron. (3) Grupo de Cirugía y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.

**Objetivo** Demostrar la variabilidad de la dosificación de tacrolimus en el trasplante hepático infantil.

**Material y métodos** Incluimos en el estudio todos los niños con trasplante hepático, menores de 17 años, con duración de tratamiento con tacrolimus mayor de 1 año y que acudiera a nuestra policlínica de trasplante. Cumplieron los criterios: 43 pacientes, con edad media 4,63 años. Revisamos dosis y niveles a los días postrasplante 1, 5; meses 1, 3, 6; años 1, 2, 3, 4, 5 y 6; diagnóstico pretrasplante, sexo, edad, manejo de esteroides, otros inmunosupresores, episodios de rechazo, analíticas de función hepática y renal.

La dosis se modifica para obtener niveles entre 10-15 ng/ml en el primer año.

Calculamos las medidas de tendencia central y la comparación entre grupos utilizando métodos paramétricos y/o no paramétricos en función de la normalidad de las distribuciones. El análisis se realizó en el programa SPSS versión 10.0.

**Resultados** En algunos niños (n=16, edad media 3,6 años) se utilizó el tacrolimus cada 8 horas durante el primer año, para mantener niveles adecuados.

En algunos niños (los menores de 2 años, n=14) las dosis utilizadas de tacrolimus para mantener niveles adecuados, fueron más de un 200% de la dosis estándar (0,2 mg/kg/día).

### Conclusiones

1) Algunos niños requieren recibir el tacrolimus cada 8 horas, sobre todo durante el primer año postrasplante, para mantener niveles adecuados.

2) En los menores de 2 años, las dosis utilizadas de tacrolimus pueden ser superiores al 200% de lo recomendado, para mantener niveles adecuados.

## Evaluación del crecimiento en niños de un programa de trasplante hepático

López Espinosa, J. (1); Iglesias Berengue, J. (1); Ortega López, J. (1); Margarit Creixell, C. (2); Yeste Fernández, D. (3); Carrascosa Lezcano, A. (3).

(1) Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) Grupo de Cirugía y Trasplante Hepático Pediátrico. (3) Departamento de Pediatría y Endocrinología.

**Objetivo** Evaluar los factores que afectan el crecimiento de los niños con trasplante hepático.

**Material y métodos** Desde Junio de 1985 hasta Septiembre de 2002 se han realizado 160 trasplantes en 139 niños en el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona España, con 84 niños vivos. Criterios de inclusión: edad menor a 18 años al momento del trasplante, tener mínimo un año de seguimiento del postrasplante en nuestra consulta, y trasplante hepático exclusivo. Obtuvimos; edad al trasplante, sexo, diagnóstico, tipo de trasplante, episodios de rechazo, complicaciones, inmunosupresor primario (dosis y niveles), manejo de esteroides, inmunosupresor secundario; analíticas de función hepática y renal (intervalo de 6 meses el primer año, luego anualmente). Peso, talla, escore (z) de desviación estándar de peso, talla y el escore (Z vel) de desviación estándar de velocidad de crecimiento. Calculamos las medidas de tendencia central y la comparación entre grupos utilizando métodos paramétricos y/o no paramétricos en función de la normalidad de las distribuciones. El análisis se realizó en el programa SPSS versión 10.0.

**Resultados** 70 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (33 niños, 37 niñas), edad media 5.6 años; 32,9% menor de 2 años; 34,3% con z score de talla y 48,6% con z score de peso menor de -2 previo al trasplante; 11 presentaron despegue de crecimiento (Z vel >0) en los primeros 6 meses, y 10 hasta el año; 59 de los 70 pacientes en algún momento presentaron despegue del crecimiento.

**Conclusiones** Los factores que afectan el crecimiento negativamente (diferencia significativa,  $p < 0,05$ ) son el diagnóstico pretrasplante (metabólico), inmunosupresión (ciclosporina), manejo de esteroides (más de un año), z score de talla menor de -2 previo al trasplante, No afectan el sexo, edad, tipo de trasplante, presencia de complicaciones y/o retrasplante, episodios de rechazo, función renal ni la función hepática al año del trasplante.

## P118

### Alteraciones hematológicas tardías en niños sometidos a trasplante hepático

Iglesias Berengue, J. (1); López Espinosa, J. (1); Sanches Sánchez, L. (1); Ortega López, J. (1); Asensio Llorente, M. (2); Margarit Creixell, C. (2); Díaz Heredia, C. (3)

(1) Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, . (2) Grupo de Cirugía y Trasplante Hepático Pediátrico (3) Departamento de Hematología

Alteraciones hematológicas como efectos adversos de los inmunosupresores utilizados en niños con trasplante hepático, se han descrito pocas veces. Observamos anemia, neutropenia y trombocitopenia en los niños trasplantados de nuestro hospital. Investigamos las causas y la posible asociación con los inmunosupresores.

**Pacientes y métodos** Revisamos los expedientes clínicos de 130 niños, con 151 trasplantes en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España, entre Junio de 1985 y Noviembre de 2001. Incluimos todo paciente que acude a la policlínica de trasplante.

**Protocolo de inmunosupresión** Inicialmente ciclosporina y esteroides; desde 1992 tacrolimus y esteroides. La 6-metilprednisolona desde el postoperatorio inmediato, con descenso gradual entre 3-6 meses; 12 meses cuando se utiliza ciclosporina.

Definición de anomalía hematológica. Anemia (concentración de hemoglobina  $< 9$  g/dl), neutropenia (cuenta absoluta de neutrofilos  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>), trombocitopenia (cuenta plaquetaria  $< 100,000$ /mm<sup>3</sup>).

**Estudios de laboratorio** Desde el primer mes postrasplante se revisaron hemograma completo, pruebas de coagulación, de función renal y hepática, serología de CMV, EBV, PB19, hepatitis, herpes y toxoplasma, antigenemia de CMV, cultivos bacterianos y micóticos, medicamentos utilizados, datos relevantes en la exploración física. También niveles de inmunosupresión, así mismo metabolismo del hierro, exámen de médula ósea, prueba de Coombs, biopsia tisular (cuando se requirió), manejo y respuesta de la alteración hematológica.

**Resultados** De 70 pacientes incluidos (36 niñas, 34 niños) con edad media de 5,6 años, 25 tuvieron un total de 26 episodios de alteraciones hematológicas, 14 anemia, 2 neutropenia, 3 trombocitopenia, 5 anemia y neutropenia, 2 pancitopenia. Las causas más comunes; inmunosupresores en 11 casos, infección en 4, otros medicamentos en 3.

**Conclusion** Hay diversas causas de alteraciones hematológicas en niños con trasplante hepático. Cuando el

## Valoración de receptores a trasplante intestinal en un programa de trasplante de intestino de adultos

Quijano Collazo, Y. (1); Vicente López, E. (1); Nuño Vazquez-Garza, J. (1); Lopez Hervas, P. (1); Lopez-Santamaria, M. (2); Gamez, M. (2); Murcia, J. (2); Zarzosa Hernandez, G. (1); Barcena Marugan, R. (1); García, M. (1); Blesa, C. (1); Fortun, J. (1); Davila, P. (1); Tovar, J.A.

(1) Unidad de trasplante hepatointestinal, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain. (2) Unidad de trasplante hepatointestinal. Hospital infantil La Paz.

El Trasplante intestinal (TI) es la única opción terapéutica para pacientes con insuficiencia intestinal. Solamente la tercera parte de los enfermos que requieren dicho trasplante son adultos. Las indicaciones en este sector de población son variadas.

**Objetivo** Valorar los pacientes estudiados en nuestra Unidad como candidatos a TI.

**Pacientes y metodos** Desde 1999 hasta el mes de Octubre del 2002, 10 enfermos (5 hombres y 5 mujeres) han sido estudiados como posibles candidatos a TI. La edad media fue de 33 años (5-52). La patología que presentaban estos pacientes era: Síndrome de intestino corto (SIC) tras resección masiva entérica por enfermedad inflamatoria intestinal (2), enfermedad vascular mesentérica asociada a la enfermedad de Ehler Danlos (1) o enfermedad de Ehler Danlos (1). Tumor desmoide de localización mesentérica (2), trombosis completa del eje mesentérico-portal (2), pseudoobstrucción crónica intestinal (1) y enfermedad de la mucosa intestinal: inclusión microvellositaria (1)

**Resultados** Dos pacientes ha sido trasplantados con éxito por insuficiencia intestinal crónica secundaria a inclusión microvellositaria y tumor desmoide de raíz mesentérica, respectivamente. Tres pacientes se encuentran en lista de espera para trasplante de intestino aislado (1), hepato-intestinal (1) y multivisceral (1) por presentar tumores desmoides (1), SIC con hepatopatía crónica (1) y trombosis del eje mesentérico-portal asociada a una cirrosis biliar secundaria (1), respectivamente. Un enfermo afecto de una vasculopatía trombótica mesentérica tuvo que ser intervenido de urgencia por hemorragia gastro-intestinal masiva, falleciendo intraoperatoriamente. En dos enfermos no se consideró el trasplante por el proceso sistémico asociado. Finalmente, el buen estado clínico, la ausencia de hepatopatía asociada y la ausencia de episodios de sepsis vascular aconsejaron la no indicación del TI en 2 pacientes.

**Conclusiones** Las indicaciones de TI en el adulto son poco frecuentes. El SIC y los tumores desmoides representan un nuestro centro la mitad de las indicaciones para el trasplante. El número de intervenciones realizadas previamente, las características del proceso médico que conducen a la indicación del TI y la asociación en ocasiones de procesos médicos de difícil control y mal

## Xanthine/adenosine and no modifications during rat intestinal cold perservation modulates the apoptotic response

Genescà, M.G.; Sola, A.S.; Palacios, M.G.; Pi, F.P.; Hotter, G.H.  
Medical Bioanalysis, IIBB-CSIC-IDIBAPS, Barcelona, Spain.

**Introduction** Tissue injury related to ischemic preservation can compromise the viability of the organ upon transplantation. The main factor determining graft survival in intestinal preservation is the duration of the ischemic process. During cold ischemia, mucosal damage has been attributed both necrosis and apoptosis. In this study, we have evaluated whether substances that are modified proportionally to the duration of the ischemic process (xanthine and adenosine) could determine cell demise (apoptosis/necrosis), and if adenosine effects could be mediated by NO.

**Methods** A model of isolated perfused rat intestine was used. The following groups were done: Cold ischemic group (CI); CI+Xanthine, to assess the effect of xanthine; CI+Theophylline, to evaluate the effect of adenosine by blocking its receptor; CI+Theophylline+Xanthine, to know the effect of xanthine by itself; and CI+Theophylline+NONOs to evaluate if the action of adenosine was mediated by NO. Measurement of xanthine and adenosine levels, caspase 3 activity, DNA fragmentation and NO generation were done. Histological analysis were also assessed.

**Results / discussion** Xanthine treated rats showed increased levels of caspase-3 activity and DNA fragmentation. In contrast in theophylline treated rats, a decreased levels of these parameters were found. Administration of xanthine or NONOs to theophylline treated rats the observed effects were reverted. Histology evaluation agreed with the anterior results

**Conclusions** Our study indicates that xanthine and adenosine induced the apoptotic response in cold ischemic preservation. The action of adenosine is mediated by NO.

## PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO DURANTE LA RECIRCULACIÓN NORMOTÉRMICA EN LA OBTENCIÓN DE HÍGADOS DE DONANTE A CORAZÓN PARADO.

M. Net, P. Barros-Schelotto, R. Valero, LL. Capdevila, A. Vilarrodona, MA. Lopez-Boado, R. Deulofeu, C. Cabrer, M. Manyalich and JC Garcia-Valdecasas. Hospital Clinic de Barcelona.

**Objetivo y métodos:** Aunque la la recirculación normotérmica ha demostrado su eficacia en la obtención de hígados de donante a corazón parado (DCP), sus mecanismos de acción son desconocidos. Sin embargo, evidencias experimentales sugieren que dichos mecanismos de acción podrían ser similares a los del preconditionamiento isquémico. El objetivo es el de estudiar el papel del óxido nítrico (ON) durante la RN. Se realizaron 40 trasplantes de hígado de DCP en cerdos. Grupo control: 20' de isquemia caliente y trasplante después de 6h de preservación a 4°C en UW. Grupo RN: como GC pero la RN (Bypass cardiopulmonar) se realizó durante 30' después de la parada cardíaca. Grupo ON: Un donador de ON (Espermina NONOATO) fue administrado antes de la parada cardíaca, y no se realizó RN. Grupo L-NAME: Como grupo RN pero L-NAME fue administrado durante esta fase.

**Resultados:** Solo 1 animal en el GC sobrevivió hasta los 5 días. La elevada supervivencia en el grupo RN se redujo después de la administración de L-NAME, y la administración de ON tuvo un efecto similar a la RN. Después de la obtención del hígado mediante RN los niveles de adenosina aumentaron significativamente, y los niveles de xantina disminuyeron. Los niveles de ASAT y  $\alpha$ -GST demostraron una lesión hepatocelular mayor en los grupos GC y NO que en los demás grupos, mientras que la lesión endotelial fue más intensa en los grupos GC y L-NAME.

**Conclusión:** Parte de la acción de la RN es mediada por el ON hecho que sugiere que la RN puede actuar mediante un mecanismo de preconditionamiento durante la obtención del hígado de DCP.

## Protective effects of exogenous fructose-1,6-biphosphate added to University of Wisconsin preservation solution in rat intestinal transplantation

Sola, A. (2); de Oca, J. (1); Azuara García, D. (1); Jaurrieta, E. (1); Hotter, G. (2).

(1) Department of Surgery, C.S.U.B. Hospital Princeps d'Espanya, University of Barcelona, Barcelona.

(2) Department of Medical Bioanalysis, IIBB-CSIC IDIBAPS, Barcelona, Spain.

**Introduction** F16BP is a high energy glycolytic intermediate therapeutically effective in ischemia and post-ischemic reperfusion. The aim of this study was to assess the protective effect of the addition of exogenous fructose-1,6-biphosphate (F16BP) to the preservation solution (University of Wisconsin storage solution (UW)) used during an experimental procedure of small bowel transplantation in rats.

**Methods** We studied the levels of tissular nucleotides, the histological changes, and the associated deleterious processes such as bacterial translocation produced during cold ischemia, further transplantation and reperfusion period.

**Results/discussion** The groups of rats treated with F16BP showed the lower levels of hypoxanthine/xanthine and uric acid, the higher levels of adenosine, and the lower level of histological damage and lactate dehydrogenase (LDH) release to bloodstream. Consumption of intestinal hypoxanthine during reperfusion was lower in the groups treated with F16BP. Moreover, the incidence of bacterial translocation was lower in the groups treated with F16BP.

**Conclusions** The addition of F16BP to UW solution provides protection to small intestinal tissue during experimental transplantation in rats, being this protection related to a reduced availability of substrates of xanthine oxidase (XO) for free radical generation during reperfusion.

## Protective effect of ischemic preconditioning on cold preservation and reperfusion injury associated to rat intestinal transplantation

Sola, A.S (1); DeOca, J.O (2); Genescà, M.G. (1); Roselló\_Catafau, J.R (1); Gelpí, E.G. (1); Jaurieta, E.J. (2); Hotter, G.H. (1).

(1) Medical Bioanalysis, IIBB-CSIC-IDIBAPS, Barcelona, Spain. (2) Department of Surgery C.S.U.B, Hospital

**Objective** To define the protective effect of ischemic preconditioning on cold ischemia and reperfusion injury associated with intestinal transplantation, and the role of nitric oxide (NO) in this process.

**Background** Ischemia-reperfusion injury continues to be a significant obstacle in small bowel transplantation. Preconditioning is a mechanism that protects against this injury.

**Methods** In order to study the capacity of preconditioning to prevent cold ischemia-associated injury and the inflammatory response associated with intestinal transplantation, the following groups of animals were studied: Control group, cold ischemia groups with or without previous preconditioning and with or without previous administration of L-NAME or NONOS. Intestinal transplantation groups with or without previous preconditioning, and with or without previous administration of L-NAME or NONOS.

**Results** Histological findings and the release of LDH into the preservation solution showed that preconditioning protects from cold ischemic preservation associated injury. Preconditioning also prevented the inflammatory response associated with intestinal transplantation, measured by the above parameters and by neutrophil recruitment in the intestine. Inhibition of NO eliminates the protective effect.

**Conclusions** Preconditioning protects the intestinal grafts from cold preservation and reperfusion injury in the rat intestinal transplantation model. Nitric oxide is involved in this protection.

## Trasplante hepático por fallo hepático fulminante: ¿La etiología autoinmune presenta diferente evolución post-trasplante?

Núñez, O.; De la Cruz, G.; Molina, J.; Borrego, G. M.; Ponferrada, A.; De Diego, A.; Salcedo, M.; Rincón, D.; Santos, L.; Matilla, A.; Calleja, J.; Clemente, G.

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

**Objetivo** Descripción de nuestra serie de trasplante hepático (TH) por fallo hepático fulminante (FHF). Analizar si la etiología autoinmune implica diferente pronóstico post-TH.

**Pacientes y método** Se recogen de forma retrospectiva 30 pacientes con TH indicado por FHF. Se evalúa la etiología autoinmune respecto a las otras causas de FHF.

**Resultado** Se realizaron 36 TH en 30 pacientes por FHF, siendo el 7,5% y 7,1% de los realizados en nuestro centro, respectivamente. La edad media era  $40,4 \pm 13,9$  años. El 46,7% eran varones. Las etiologías más frecuentes fueron virus B (23,3%), autoinmune (23,3%), criptogénica (20%) y coinfección o sobreinfección por virus D (6,7%). La inmunosupresión inicial estuvo basada en doble y triple terapia con ciclosporina en el 70% y 30%, respectivamente. La supervivencia acumulada a 1 y 5 años fue del 54,7% para el primer injerto y del 56,3% en los pacientes. La causa más frecuente de mortalidad fue el fallo multiorgánico en el 46,7%. La mortalidad intraoperatoria fue del 10%. En el FHF de etiología autoinmune se observó una supervivencia acumulada del 100% y 75% a 1 y 5 años, respectivamente, siendo superior a la supervivencia por otras causas (42,7% a 1 y 5 años) ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en el porcentaje de rechazos agudos, rechazos crónicos, ni complicaciones quirúrgicas entre ambos grupos.

**Conclusiones** La tasa de mortalidad en el TH por FHF es mayor en el primer año post-TH, manteniéndose la supervivencia estable posteriormente. La indicación por FHF autoinmune presenta mejor pronóstico que por FHF de otras causas.

**New aspects on the effectiveness of liver ischemic preconditioning**

Serafín Canals, A.S.C.; Peralta Uroz, C.P.U.; Fernández Zabalegui, L.F.Z.; Carrasco Chaumel, E.C.CH.; Roselló-Catafau, J.R.C.

Patologia Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CSIC, Barcelona.

Preconditioning by total occlusion of the hepatic pedicle in 10 min periods of ischemia and reperfusion was effective in patients subjected to 30 min of total warm ischemia during hepatic resections. However, it remains to be elucidated if these benefits could be extrapolated to other surgical procedures, such as hemihepatic vascular occlusion, where preconditioning and subsequent ischemia are applied only to the right or left hepatic lobe, and the times of sustained ischemia required are usually not less than 60 min. This study investigates the potential optimum preconditioning period able to protect against hepatic ischemia-reperfusion injury after 60 min of normothermic ischemia in cases of 70 and 30% of partial hepatic ischemia. At 70% ischemia, hepatic injury ensued at 2 and 24h after reperfusion, and lung damage at 24h post-reperfusion. The effectiveness of preconditioning consisting in 10 min of ischemia and reperfusion periods (10-10) was transient, since it reduced hepatic injury only upon 2h reperfusion whereas the protection conferred by 10-15 was maintained up to 24h. Both preconditioning periods were incapable of conferring protection against lung damage. However, a 5-10 preconditioning period reduced the hepatic injury both after 2 and 24h of reperfusion, this being associated with reduced neutrophil accumulation and microcirculatory alterations. Beneficial effects on lung damage were also observed. This preconditioning period, effective against hepatic and lung injuries for partial 70% ischemia, did not confer protection for 30%. These results showing the existence of specific preconditioning periods depending of the percentage and the length of hepatic ischemia could be of interest for potential new applications of preconditioning in clinical liver surgery.

**Ischemic preconditioning protects fatty liver from hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat**

Serafín Canals, A.S.C.; Fernández Zabalegui, L.F.Z.; Massip Salcedo, M.M.S.; Franco Gou, R.F.G.; Roselló-Catafau, J.R.C.; Peralta Uroz, C.P.U.

Patologia Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CSIC, Barcelona.

Hepatic steatosis is a major risk factor in ischemia-reperfusion (I/R) processes. The effectiveness of ischemic preconditioning on hepatic (I/R) injury in normal livers as well as the determinant role of nitric oxide on the benefits of preconditioning have been demonstrated previously. The present study evaluates whether preconditioning could be effective in the presence of steatosis and investigates the potential underlying protective mechanisms. Neutrophil accumulation, microcirculatory alterations but no lipid peroxidation were observed in normal livers after hepatic reperfusion. Fatty livers showed a degree of neutrophil accumulation and blood hepatic perfusion upon reperfusion similar to that of normal livers. However, in presence of steatosis, increased lipid peroxidation and hepatic injury were observed after reperfusion. Ischemic preconditioning was found to control both in normal and fatty livers the mechanisms potentially involved in the reperfusion injury, including lipid peroxidation, failure in hepatic microcirculation and neutrophil accumulation, and to reduce the subsequent hepatic injury. These effects could be mediated by nitric oxide, since the inhibition of nitric oxide synthesis in preconditioned group abolished the benefits of preconditioning, resulting in levels of lipid peroxidation, blood hepatic perfusion, neutrophil accumulation and hepatic injury similar to those observed after hepatic reperfusion. Ischemic preconditioning could be an effective surgical strategy to reduce the hepatic (I/R) injury in normal and fatty livers in normothermic conditions, including hepatic resections, and liver transplantation.

### Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation: role of xanthine/xanthine oxidase

Fernández Zabalegui, L.F.Z (1); Heredia, N.H. (2); Serafín Canals, A.S.C. (1); Rimola Castellà, A.R.C. (2); Grande Posa, L.G.P. (2); Roselló-Catafau, J.R.C. (1); Peralta Uroz, C.P.U. (1)

(1) Patología Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CSIC, Barcelona. (2) Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

Liver transplantation is the only therapeutic strategy for many inherited and acquired disorders of the liver. The vulnerability of the transplanted liver to warm ischemia, cold preservation and reperfusion injury is associated with immediate posttransplant graft function; and hepatic injury caused by ischemia-reperfusion (I/R) is a serious problem after transplantation. Moreover, (I/R) associated to liver transplantation can also cause extrahepatic injury, such as pulmonary damage. The aim of this study was to evaluate whether ischemic preconditioning could confer protection against liver and lung damage associated to liver transplantation. The effect of ischemic preconditioning on the xanthine/xanthine oxidase system in liver grafts subjected to 8 and 16 hours of cold ischemia was also evaluated. Xanthine/xanthine oxidase could play a role in the liver and lung damage associated with liver transplantation. This assumption is based in the observation that inhibition of xanthine oxidase reduced both the postischemic reactive oxygen species generation and hepatic injury, as well as the ensuing lung inflammatory damage, including neutrophil accumulation, oxidative stress and edema formation. Ischemic preconditioning reduced xanthine accumulation and conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in liver grafts during cold ischemia. This could diminish liver and lung damage following liver transplantation. In liver, preconditioning prevented postischemic reactive oxygen species generation and hepatic injury, as well as the injurious effects in lung following liver transplantation. Administration of xanthine and xanthine oxidase to preconditioned rats led to hepatic reactive oxygen species and transaminase levels similar to those found after reperfusion and abolished the protective effect of preconditioning on the lung inflammatory damage. These findings suggest that ischemic preconditioning reduces both the liver and lung damage following liver transplantation. This endogenous protective mechanism is capable of blocking xanthine/xanthine oxidase generation in liver grafts during cold ischemia.

### Presence of methylated arginine derivatives in orthotopic human liver transplantation. relevance for liver function

Olmedilla Arnal, L(1); Martín-Sanz, P(2); Pérez-Peña, JM (1); Garutti Martínez, I (1); Calleja Kempin, J (3); Clemente, G(4); Barrigón Vázquez, S (5); Bosca, L(2).

(1) Anestesiología y Reanimación, Hospital Gregorio Marañón. (2) Instituto de Bioquímica (Centro Mixto CSIC-UCM), Facultad de Farmacia, UCM. (3) Departamento de Cirugía, Hospital Gregorio Marañón. (4) Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Gregorio Marañón.

In liver transplantation (LT) there is a potent nitric oxide synthase (NOS) inhibitor activity into the graft during cold ischemia period (Martín-Sanz, Clin Transplant 1999).

The aim of this investigation is to evaluate relationship between the degree of NOS inhibition in the graft and early graft function, and to identify the inhibitors.

77 LT patients have been prospectively studied. Arterial blood samples were collected 10 min before (E-10), and 10 and 60 min after reperfusion (E10 and E60). The preservation solution was removed by washing it out (200 ml, E0 sample) with portal blood. The graft function was evaluated depending on the aspartate transaminase levels, coagulation, and bile production (Greig, Transplantation 1989). The effect of the samples on the NOS was evaluated measuring the nitric oxide production in rat cultured macrophages stimulated with lipopolysaccharide.

Reversible NOS inhibition was obtained after addition of E0, E10 or E60 samples to cultured macrophages. Relationship has been observed between degree of NOS inhibition by E0 sample and liver function after LT ( $p=0.004$ ), with more potent inhibition in malfunction grafts.

L-N-monomethylarginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) were identified as main NOS inhibitors in E0, using HPLC and mass spectrometry. Average concentrations of 0.450 mM ADMA have been measured in E0 from malfunction grafts. Measurement of methylated arginine might provide an indication of graft functional status. Studies on the mechanisms responsible for appearance of these metabolites might help to define better conditions for clinical management of the graft. Supported by: 08.3/0010/00 and 08.3/0030/98 from CAM, PR269/98-8172 from U. Complutense, Madrid (Spain).

### Role of ischemic preconditioning and portosystemic shunt in the preservation of liver and lung damage following rat liver transplantation

Heredia, N.H. (2); Fernández Zabalegui, L.F.Z. (1); Peralta Uroz, C.P.U. (1); Rimola Castella, A.R.C. (2); Rimola Castella, A.R.C. (2); Serafín Canals, A.S.C. (1); Roselló-Catafau, J.R.C. (1); Grande Posa, L.G.P. (2).  
 (1) Patología Experimental, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, CSIC, Barcelona.  
 (2) Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

This study evaluates whether surgical strategies such as portosystemic shunt and ischemic preconditioning could protect against hepatic and pulmonary injury associated to liver transplantation. The effect of portosystemic shunt, ischemic preconditioning and both surgical procedures together was evaluated in rat liver transplantation. ALT, Hyaluronic acid levels in plasma; ATP and nucleotide levels in liver and edema and MDA levels and MPO activity was measured after 24h of transplantation. Plasma TNF levels were measured as a possible proinflammatory factor responsible for hepatic and pulmonary damage associated to liver transplantation. Hepatocyte and cell endothelial damage was observed in liver grafts subjected to 8h of cold ischemia. This was associated with increased plasma TNF levels and lung inflammatory response. Portosystemic shunt application in the recipient protected endothelial cells but did not confer an effective protection from hepatocyte damage neither was able to reduce the increased plasma TNF levels and the lung damage following liver transplantation. However, preconditioning of the donor liver conferred protection against both the endothelial cell and hepatocyte damage observed after liver transplantation. Preconditioning also attenuated the increased plasma TNF release and pulmonary damage. The combination of both surgical strategies resulted in levels of liver injury, TNF and lung damage similar to those seen after liver transplantation. These findings suggest that ischemic preconditioning could be a choice treatment to reduce hepatic and pulmonary damage associated to liver transplantation. However this strategy could be no effective in several clinical situations requiring a portosystemic shunt.

### Cambios en las citoquinas IL-1 (beta), TNF- (alpha), IL-6, sIL-2r asociado al intraoperatorio del trasplante ortotópico hepático en la arteria pulmonar, vena cava y vena porta

Arranz Durán, J.; Garcia Cobaleda, I.; Garcia Calcerrada, I.; Concepción Masip, M.; Navarro, J.; Arteaga Gonzalez, A.; Fernandez Garcia, F.G.; Pozo Gomez, P.G.; Jimenez, J.; Moneva Arce, E.; Muñoz Bellvis, L.; Varona B.  
 Unidad de Trasplante Hepático, Unidad de Investigación, Hospital Universitario N S de Candelaria, S/C de Tenerife, Spain.

El objeto de este estudio es valorar la evolución de la IL-1 (beta), TNF- (alpha), IL-6 y sIL-2r en el intraoperatorio durante las diferentes fases y regiones (arteria pulmonar, vena cava y vena porta) del Trasplante Ortotópico Hepático (TOH).

**Material y métodos** Estudio de 20 pacientes consecutivos sometidos a TOH donde se analizaron IL-1 (beta), TNF- (alpha), IL-6 y sIL-2r mediante quimioluminiscencia durante las diferentes fases y regiones comparado con un grupo control (colecistectomía). **Resultados** En la comparación de medias entre las fases del TOH se observan cambios de IL-6, en la arteria pulmonar, desde  $6,44 \pm 3,1$  pg/ml en la hepatectomía hasta  $308,49 \pm 133,4$  pg/ml en la fase neohepática ( $p=0,02$ ), en la vena cava una elevación desde  $6,51 \pm 2,4$  en la fase hepatectomía hasta  $342,83 \pm 265,8$  pg/ml en la fase neohepática ( $p=0,01$ ). Respecto a la sIL-2r observamos en la arteria pulmonar una elevación en la reperfusión  $777,25 \pm 421,91$  pg/ml ( $p=0,02$ ). La IL-1 (beta) destaca elevación en la reperfusión del injerto en la arteria pulmonar con  $5,06 \pm 3,20$  pg/ml ( $p=0,04$ ).

**Conclusión** durante el TOH se observan cambios secundario al clampaje de la vena porta y la reperfusión del injerto.



## Efecto de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) en el comportamiento hemodinámico durante el trasplante ortotópico hepático

Arranz Durán, J.; García Cobaleda, I.; García Calcerrada, I.; Concepción Masip, M.; Arteaga Gonzalez, A.; Bravo Garcia, P.; Navarro, J.; Escribano Moya, S.; Dominguez Garcia, D.; Moneva Arce, E.; Herrero Mendez, E.

Unidad de Trasplante Hepático, Unidad de Investigación, Hospital Universitario N S de Candelaria., S/C de Tenerife.

**Introducción** Durante el trasplante hepático se produce una liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), siendo uno de los factores que pueden afectar a la estabilidad hemodinámica.

**Objetivo** Determinar la asociación entre la

IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y las Resistencias vasculares sistémicas (RVS) en pacientes receptores de un hígado durante la diferentes fases del trasplante hepático.

**Material y métodos** 20 pacientes consecutivos sometidos a TOH donde se analizaron IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  mediante quimioluminiscencia (Immulate, EURO/DPC). La extracción de sangre se obtuvo de la arteria pulmonar en los diferentes tiempos quirúrgicos, estas fueron procesadas juntas. Los estudios hemodinámicos se realizaron mediante un monitor de Gasto Cardíaco (Baxter, Edwards Critical Care. Vigilance monitor. Modelo VGS2).

s Se realizó mediante la Rho de Spearman y la Tau-b de Kendall.

**Resultados** Ver tabla. Conclusión: Existe una asociación entre la IL6 y la RVS en las diferentes fases quirúrgicas del trasplante hepático.

	Dissección	Anhepática	Neohepática
RVS (x $\pm$ DS) dn-s/cm <sup>5</sup>	650 $\pm$ 208.73	780 $\pm$ 106.54	434.38 $\pm$ 156.82
IL-6 (pg/ml)	6.44 $\pm$ 3.11	104.01 $\pm$ 175.55	308.49 $\pm$ 133.40
P	P=0.027	P=0.035	P=0.005

Asociación entre la interleuquina 6 y la resistencia vascular sistémica en el Trasplante Ortotópico Hepático.

## Uso de IgHB específica por vía IM de forma protocolizada, junto con lamivudina en la prevención de la recidiva, en pacientes trasplantados hepáticos AgHBs positivo

Albeniz Arbizu, E; Rárcena Marugán, R; Otón Nieto, E; Mateo, M; Moraleda García, G; del Campo Terrón, S; de Vicente López, E; Quijano, Y.

Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Introducción** La Gammaglobulina anti-VHB específica (IgH) IV inicial y posteriormente IM en función de los títulos de anti-HBs es la pauta habitual de profilaxis de recidiva. En nuestro centro hemos utilizamos IgHB IM sólo y desde el año 97 asociada a lamivudina.

**Objetivos** Estudiar la eficacia de la IgHB IM con o sin lamivudina en la prevención de la recidiva, en pacientes trasplantados de hígado AgHBs positivo. Pacientes y métodos: Veinte pacientes trasplantados por hepatopatía AgHBs+ (Octubre 93 - Junio 01), (DNA VHB- hibridación negativo al TOH). Catorce pacientes (tabla 1) han presentado un seguimiento hasta la actualidad. Se administró IgHB, IM: 10.000 UI en fase anhepática, 1.000 UI/día 1<sup>a</sup> semana, 1.000 UI/mes indefinidamente e independiente del título de anti-HBs (protocolo estándar). En 9 utilizamos lamivudina (100 mg/día) al menos 1 mes pre-TOH, y post-TOH de forma indefinida. Se determinó AgHBs, DNA-VHB el 1er mes y cada 4 meses salvo recidiva, durante 2 años y después anualmente. Los títulos de antiHBs se determinaron coincidiendo con la determinación del DNA.

**Resultados** Seguimiento de 58.8 (15-107 meses). No hubo recidivas salvo un caso (nº 1) a los 6 meses por abandono del tratamiento. Un paciente falleció 15 meses post-TOH (recidiva VHC). La tolerancia fue buena. El DNA del VHB (PCR nested) y AgHBs negativos durante el seguimiento. Los títulos de anti-HBs fueron muy variables, pero superiores a 10mUI/ml: 3 con títulos 10-100 mUI/ml, 9 entre 100-500 mUI/ml y 1 con títulos en torno a 1000 mUI/ml.

**Conclusiones** 1) El uso de IgHB IM protocolizado más lamivudina ha sido eficaz en el 100% de nuestros pacientes independientemente de la replicación pre-tratamiento con lamivudina.

2) Nuestros resultados indican que la asociación de ambos fármacos protegen con independencia del título de anti-HBs.

3) Esta estrategia es más barata y de eficacia similar a la IgHB IV más lamivudina.

## Eficacia de la profilaxis de la reinfección por virus de la hepatitis B (VHB) después del trasplante hepático con dosis bajas de gammaglobulina anti-VHB por vía intramuscular: datos preliminares

Moreno Planas, JM (1); Rubio González, E(1); Sánchez-Turrión, V(1); Jiménez Garrido, M (1); Asensio Vega, A(2); Cuervas-Mons Martínez, V(1)

(1) Unidad de Trasplante Hepático Departamentos de Medicina y Cirugía Universidad Autónoma de Madrid, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. (2) Servicio de Preventiva Hospital Universitario Puerta de Hierro

La profilaxis con dosis de 10.000 UI de gammaglobulina anti-VHB (GVHB) por vía intravenosa es eficaz para evitar la reinfección viral después del trasplante hepático por cirrosis por VHB. Sin embargo esta pauta es muy cara y presenta el inconveniente de la administración intravenosa en pacientes ambulatorios. Existen datos en la literatura que sugieren que dosis menores de gammaglobulina por vía intramuscular pueden ser suficientes.

**El objetivo** del trabajo fue analizar la eficacia de una pauta de dosis baja de GVHB por vía intramuscular para evitar la reinfección por el VHB después del trasplante hepático.

**Pacientes y métodos** Se incluyeron prospectivamente 6 pacientes (todos varones, edad media 40,67 años, todos ADN-VHB indetectable y sin coinfección por otros virus hepatotropos) trasplantados por cirrosis por VHB en nuestro centro. Se administraron 2000 UI de gammaglobulina anti-VHB por vía intramuscular inmediatamente antes del trasplante y diariamente durante los 7 primeros días y luego mensualmente. Antes de cada dosis mensual se cuantificó el título de anticuerpos anti-VHB. Se definió reinfección como la reaparición del antígeno de superficie del VHB en suero después del trasplante.

**Resultados** Al año de seguimiento en ningún paciente reapareció el antígeno de superficie del VHB y la biopsia hepática era normal en todos los casos. Con la administración de 2000 UI los títulos (UI) de anti-HBs ( $X \pm DT$ ) alcanzados fueron al 1er mes ( $880 \pm 356$ ); 3er mes ( $226 \pm 162$ ); 6º mes ( $191 \pm 123$ ); 9º mes ( $209 \pm 79$ ) y 1er año ( $225 \pm 49$ ). Todos los pacientes obtuvieron títulos de anticuerpos anti-HBs  $> 100$  UI en todos los meses estudiados.

**Conclusiones** La administración mensual de dosis bajas (2000 UI) de gammaglobulina anti-VHB por vía intramuscular permite alcanzar niveles de anticuerpos anti-HBs superiores a 100 UI en todos los meses estudiados y es eficaz para evitar la reinfección en los seis casos estudiados.

## Primera experiencia en nuestra unidad de la realización de un trasplante hepático en un paciente con infección por el VIH

González Alonso, R; Bárcena Marugán, R; Blesa Radigales, C; García González, M; Moreno, A; Fortun, J; Martín, P; De Vicente, E

Gastroenterología.Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Introducción** En España, hasta el año 2000, la infección por el VIH se consideraba una contraindicación absoluta para el trasplante hepático (TH). El aumento de la supervivencia de los pacientes seropositivos con los actuales tratamientos antirretrovirales plantea el debate de que estos pacientes puedan ser potenciales candidatos a TH.

**Resultados** Presentamos el primer caso, realizado en nuestra unidad, de un TH en un paciente VIH+. Se trata de un varón (40 años) con cirrosis hepática por VHC, en estadio C de Child. Nunca había presentado clínica de SIDA y seguía tratamiento antirretroviral estable. Tenía carga viral del VIH indetectable y CD4 de 270 células/mm<sup>3</sup>. Se trató con PegIntrón y Ribavirina, y en el TH presentaba RNA del VHC negativo. Se llevó a cabo un TH ortotópico de cadáver según la técnica habitual. Como inmunosupresión se usó FK y metilprednisolona. La evolución fue favorable, con estancia en UVI de 7 días, y alta hospitalaria a los 13 días. A los 3 meses de seguimiento permanece estable, con transaminasas normales, carga viral del VIH casi indetectable, pero recidiva del VHC. (Ver tabla) No ha presentado infecciones oportunistas.

**Discusión** Se ha comenzado en España la realización de TH en pacientes VIH+ que cumplen unos criterios estrictos de inclusión. Como se ha publicado en estudios recientes, y en nuestro caso, la supervivencia del TH y del injerto en estos pacientes es similar a la de la población general de TH. Además no existe mayor frecuencia de infecciones oportunistas atribuibles al VIH. Sin embargo, se precisa de series más amplias de pacientes, para obtener unas conclusiones definitivas sobre la utilidad del TH en pacientes seropositivos. En conclusión, por el momento, no debemos considerar la infección por el VIH una contraindicación absoluta para el TH, a no ser que exista una suficiente evidencia clínica para justificar esta discriminación.

Datos analíticos del paciente pre y post trasplante hepático

	Pre-TH	7 días post-TH	2 meses post-TH
GOT/GPT (U/L)	49/24	70/290	35/45
RNA-VHC (copias/ml)	Negativo	-	$2 \times 10^6$

## Tratamiento de la recurrencia de hepatitis por virus C post-trasplante con Peg-Interferón alpha 2-b + Rivabirina: reporte preliminar

Rodríguez-Montalvo, C.; Cisneros, L; Bosques, B; Barboza, A; Tijerina, L.  
Centro de Trasplantes/Unidad de Trasplante Hepático, Hospital San José-TEC de Monterrey, México.

**Antecedentes** La recurrencia de la infección por virus C post-Trasplante, confirmada por la presencia de RNA viral, es universal con aparición de cirrosis entre el 8 y el 33%.

**Objetivo** Analizar los resultados del Tx. en recurrencia de HVC post-Trasplante con Peg-Interferón alfa 2-b y Ribavirina en nuestro Centro.

**Material** Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a TH, seleccionando aquellos con recurrencia, establecido mediante PCR y biopsia hepática. El Tx. se basó en Peg Interferón alfa 2-b + Riba a dosis ponderal con control bioquímico periódico y determinación de PCR a los 3 meses.

**Resultados** De 14 TH registrados, 5 tuvieron dx. de HCV, con recurrencia en 4, seleccionando 3 para Tx, eliminando 1 por Insuficiencia Renal Crónica secundaria a inmunosupresores. Los pacientes presentaron respuesta bioquímica temprana y negativización de PCR a la semana 12 de Tx.

**Discusión** Los resultados muestran respuesta bioquímica temprana en todos los pacientes, con buena tolerancia al Tx. y carga viral negativa a las 12 semanas de Tx.

## Trasplante hepato-renal combinado en pacientes con virus hepatotropos: resultados a largo plazo

Lama, M.C.; Rafecas, A.; Gil Vernet, S.; Ramos, E.; Figueras, J.; Torras, J.; Baliellas, C.; Fabregat, J.; Parada, C.; Jaurieta, E. Unidad de Trasplante Hepático. Serv. Cirugía Gral., Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. Barcelona, Spain.

**Objetivos** Analizar los resultados obtenidos en el trasplante hepato-renal combinado (THR) en casos de cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) con un seguimiento a largo plazo.

**Material y métodos** De los 682 trasplantes hepáticos realizados en nuestro centro desde Agosto de 1990 hasta Diciembre de 2001, 21 fueron THR. En 13 pacientes la indicación del trasplante hepático fue la cirrosis post necrótica (11 casos por hepatopatía por VHC, 1 caso por virus B y en otro se detectaron ambos). Analizamos la supervivencia del paciente y del injerto así como la evolución de la recidiva del VHC o VHB.

**Resultados** Nueve pacientes eran hombres y 4 mujeres con una edad media de  $49 \pm 6$  años (rango 39-59). El seguimiento medio fue de  $72 \pm 45$  meses (rango 11-141). Un paciente falleció en el postoperatorio por complicaciones infecciosas y 5 casos durante el seguimiento, 2 por neoplasias de novo (12 y 108 meses), 2 por patología cardiovascular (54 y 95 meses) y un único caso por recidiva del virus C (4º mes). La supervivencia del injerto y del paciente fue de 73% a los 5 años. Se demostró mediante biopsia hepática recidiva de la VHC en 7 pacientes. Únicamente en 2 casos fue una recidiva grave, en el primero produjo el exitus y en el otro se trató con ribavirina e interferon-alpha durante 9 meses sin obtener respuesta. Durante este tiempo la función del injerto renal fue correcta presentando únicamente nefrotoxicidad por ciclosporina que mejoró al disminuir la dosis. El paciente con VHB recibió tratamiento con lamivudina desde el postoperatorio presentando actualmente positividad débil para HBsAg con bioquímica hepática normal.

**Conclusiones** Los resultados del THR en pacientes portadores de VHC o B son buenos si bien el arsenal terapéutico se ve limitado por el injerto renal.

## RETRASPLANTE DE CIRROSIS VIRUS C CON HÍGADOS DONANTES VIRUS C POSITIVO.

Montoya MJ, Ramírez P, Pons JA, Ríos A, González F, R de Angulo D, Robles R, Sanchez Bueno F, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**-Objetivo:** El objetivo de este estudio ha sido determinar los resultados del trasplante hepático por recidiva del virus C con donantes virus C positivos.

**-Material y métodos:** Para ello estudiamos 4 casos de pacientes trasplantados en nuestro hospital con donantes virus C positivos para receptores virus C positivos. En tres de estos casos se trataba de trasplante, siendo sólo uno de ellos trasplantado de novo:

-Paciente 1: Trasplante de novo de receptor con hepatopatía crónica por virus C. La supervivencia es de 20 meses, permaneciendo vivo en la actualidad, con recidiva histológica de hepatitis viral en el injerto.

-Paciente 2: Retrasplante tras seis meses del primer trasplante hepático, por recidiva precoz del virus C en el injerto, con una supervivencia de 2 meses, falleciendo el paciente a causa de una sepsis.

-Paciente 3: Retrasplante a los 7 años del primer trasplante por infección por virus C de novo tras el primer injerto, con una supervivencia tras el trasplante de 26 meses, siendo éxitus por recidiva del virus C con fallo del injerto.

-Paciente 4: Retrasplante a los seis años del primer trasplante por recidiva del virus C, falleciendo el paciente al mes y medio por insuficiencia renal.

### **-Conclusiones:**

1.- El trasplante de paciente virus C, con injerto procedente de donante positivo para el VHC, presenta malos resultados con una alta mortalidad sobre todo en relación con el trasplante y con recidivas precoces del VHC en el injerto.

2.- En nuestro caso de trasplante de novo a receptor de virus C, con injerto de donante positivo para el VHC y tras un seguimiento de 20 meses, no presenta recidiva clínica, tal y como recogen las series recientemente publicadas siendo esta una fuente de apoyo para aumentar el pool de donantes.

## CLEARANCE “ESPONTÁNEO” DEL RNA-VHC POST-TH. ESTUDIO INMUNOLÓGICO POSIBLES IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

T Casanovas Taltavull\*, G.Ercilla\*\*, C.González\*\*, A.Casanova\*, T.Serrano\*, C.Cañas\*, B.Verdura\*, N.Chahri\*, J.Figueras\*, A. Fdez de Sevilla\* ,LA Casais\*

\*UTH,C.S.U.Bellvitge,Hospitalet.Barcelona\*\*Servicio Inmunología.ICII.IDIBAPS.HCP.Barcelona  
La recidiva de la Hepatitis C post-TH. es universal, en casos excepcionales se produce “clearance” viral. Factores del virus, del huésped o relacionados con el tratamiento IS influyen en la recidiva.

**Objetivo:** Estudio de posibles factores que influyen en el “clearance” espontáneo del RNA-VHC post-TH **Resultados** de 1990 a 2001 se han realizado 620 TH (74 reTH) en 546 pacientes. 270 p VHC+(49.5%). Hepatitis B “de novo” 19 En 10 casos (3.7%): “Clearance” espontáneo del RNA-VHC (pre-TH positivo y negativo en la evolución) 4H/6M, edad 34 a 60 a (media 52.1a) indicación de TH: 10 CH-VHC+ asociado a : 3 alcohol, 1 HCC, 1 policitemia vera Año del TH: 1(91), 3(93), 1(94), 1(95), 1(98), 2(99), 1(00) BH re-perfusión: 6 normal 4 patológica (esteatosis+cambios preservación). Tratamiento IS Inicial Cuadruple 9, Zenapax/MMF/FK1, IS Crónica CsA 7, FK 3 (actual 4 MMF asociado) Rechazo Agudo 1, CMV 1, Obstr. Biliar 1, recidiva histológica Hepatitis C 3 (1 caso colostasis grave y 1 evolución a cirrosis). Re-TH electivo 1 (CH-VHB “de novo”). Supervivencia 10/10 (100 %) Circunstancias clearance viral: -Coinfección VHC y Hepatitis B “de novo” : 2 casos. -Trat. Hydroxiurea: 1 enf policitemia vera. -Tras hepatitis aguda colostásica grave: 1 caso. -Espontánea y progresiva: 6 ps. En los 5 casos estudiados se observan niveles elevados de IFN $\gamma$  in vitro frente a estímulos tanto específicos como inespecíficos.

**Conclusiones** la negativización del RNA-VHC puede ocurrir post-TH en circunstancias similares a las descritas en la población general y es un modelo experimental único que debería ser investigado. La respuesta celular inmune del receptor junto con el tipo de IS destacan como los factores más importantes en este grupo.

## Trasplante hepático en hepatocarcinoma. Nuestra experiencia desde 1986

Pérez Saborido, B.; Loinaz Seguro, C.; Meneu Díaz, J.C.; Jiménez Romero, C.; Gimeno Calvo, A.; Abradelo de Usera, M.; Gómez Sanz, R.; García García, I.; Calvo Pulido, J.; Moreno González, E.  
Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción** Se considera indicado el trasplante hepático como tratamiento de pacientes cirróticos con hepatocarcinoma con tumor único < 5 cms o < 3 tumores < 3 cms. Aplicando estos criterios se alcanza elevada supervivencia a los 5 años con bajas tasas de recurrencia respecto a la resección quirúrgica.

**Pacientes y método** Analizamos los pacientes trasplantados con hepatocarcinoma desde 1986 hasta diciembre de 2001 en nuestro servicio. 71 pacientes con una edad media de 53,7 años (15-70) y una distribución por sexos de 55 hombres (77,5%) y 16 mujeres (22,5%). En el 35,2 % (25 pac) el tumor fue incidental.

**Resultados** Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron las complicaciones médicas y dentro de estas las respiratorias (13,8%). Como complicación quirúrgica más frecuente el desarrollo de colección intraabdominal en 4 pacientes (6,9%) y 3 casos de hemoperitoneo (5,2%) Se reintervienen 2 pacientes (3,4%). Presentaron fallo primario del injerto 3 pacientes (5,2%). La mortalidad postoperatoria es de un 11,3% (8 pacientes). El 88,7% eran tumores bien diferenciados, y encapsulados en el 64,8%. La mayoría de los pacientes se engloban en el estadio TNM II (39,4%) con un segundo pico de incidencia en el estadio Iva (28,2%). El tamaño medio de los nódulos es de 3,8 cms. Excluyendo los pacientes fallecidos en el postoperatorio el seguimiento medio es de 44,41 meses (3-193). De los 63 pacientes que se siguen 13 (19,7%) presentan recurrencia de la enfermedad: en 4 (6,3%) la recurrencia es hepática y extrahepática, en los otros 9 es solo extrahepática. La recurrencia más frecuente es pulmonar (7 pacientes). Al final del estudio permanecían vivos 33 pacientes (52,4%). La principal causa de muerte es la recurrencia (12 pacientes, 40%) seguido de causas médicas (8 pacientes, 26,7%), hepatopatía (6) y desarrollo de otros tumores (4). La supervivencia media es de 91,43 meses con una supervivencia actuarial a 1/3/5 años del 79,37% / 60,93% / 46,97% respectivamente.

**Conclusiones** En nuestra experiencia el trasplante hepático consigue una buena supervivencia media con baja recurrencia (19,7%). La recurrencia más frecuente es extrahepática y sobretodo pulmonar. Un 40% de los pacientes fallecen por causas

## La recuperación sanguínea intraoperatoria (RSI) en el trasplante hepático (TxH). Su seguridad en pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular (CHC)

Herrera Noreña, LA(1); Martino Fernández, E(1); Rodríguez Sanjuán, JC (1); Castillo de Diego, J (1); Hernanz de la Fuente, F (1); Casanova Rituerto, D(2); Casafont Morencos, F (1); González Sánchez, F (1); Solares González, G (1); Figols Ladrón de Guevara, J (3); Gómez Fleitas M. (1).

(1) Instituto de Patología Digestiva, Hospital Universitario 'Marqués de Valdecilla', Santander, Spain. (2) Servicio de Cirugía General I, Hospital Universitario 'Marqués de Valdecilla' (3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 'Marqués de Valdecilla'.

**Introducción** La RSI en el TxH, no se utiliza de forma rutinaria por algunos grupos, debido al riesgo de diseminación tumoral.

**Objetivo** Determinar la seguridad de la RSI durante el TxH, en pacientes cirróticos, con CHC.

**Pacientes y métodos** Se analizan 329 TxH consecutivos en 297 pacientes adultos. Se comprobó histológicamente CHC en 60 pacientes. De estos, en 18 se realizó RSI en algún momento del trasplante; por rutina, en los CHC incidentales (6), criterios hemodinámicos (7) o violación del protocolo (5). Los pacientes con CHC tratados con RSI (n = 18) y los nRSI (n = 42), fueron homogéneos (Chi<sup>2</sup>) en cuanto al sexo, edad y estadio tumoral. El seguimiento medio fue de 1297 días (91-3872), para los no tratados con RSI (nRSI) y de 1635 (126-3558) para los tratados con RSI.

**Resultados** No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes trasplantados por CHC y los del resto de la serie (log-rank, p = 0,1688). La supervivencia del grupo RSI fue significativamente mejor que la del nRSI (log-rank p = 0,0052). No hubo diferencias significativas en la mortalidad por recidiva tumoral entre ambos grupos.

**Conclusiones** La RSI es un procedimiento seguro, sin influencia negativa en la supervivencia ni en la mortalidad por recidiva tumoral de los pacientes cirróticos con CHC, sometidos a TxH.

## Trasplante hepático en pacientes con resección hepática previa por hepatocarcinoma

Margarit, C.; Hidalgo, E.; Castells, Ll.; Vargas, V.; Allende, E.; Bilbao, I.  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

El objetivo es conocer la aplicabilidad del trasplante hepático (TH) y sus resultados en los pacientes con una resección hepática (RH) previa por hepatocarcinoma (HCC).

**Material y métodos** Entre 1988 y 2001 hemos tratado 230 pacientes con HCC, se han realizado 111 TH y 119 RH por HCC.

Los pacientes con RH fueron clasificados (BCLC) en estadio A (65), estadio B (39) y estadio C (14). El seguimiento medio fue de 3.2 años.

**Resultados** 13 de los 119 (10.3%) pacientes con RH fueron trasplantados posteriormente, 3 por insuficiencia hepática y 10 por recidiva tumoral. Únicamente 43 de los 119 pacientes resecados cumplían criterios de TH en el momento de la resección (cirróticos, estadio A, edad menor de 70 años). De éstos 8 fueron trasplantados posteriormente. Los otros 5 pacientes trasplantados pertenecían en el momento de la RH a los estadios B (4) y C (1) y por tanto no eran candidatos a TH. Sin embargo, fueron trasplantados porque presentaron una recidiva del HCC que cumplía criterios de TH.

La recidiva tumoral fue del 23% (3/13) y la supervivencia actuarial a 1,5 y 9 años del 66%, 53% y 37% en los resecados previamente y del 14% (14/98) y 76%, 51% y 37% en los trasplantados sin resección previa (p=ns).

El porcentaje de pacientes rescatados mediante TH después de RH por HCC fue similar en el estadio precoz A (8/65 12%), estadio intermedio B (4/39 10%) y estadio avanzado C (1/14 7%) p=ns.

**Conclusión** El TH en pacientes con resección hepática previa por HCC presentó una evolución similar a los trasplantados por HCC sin resección previa. La aplicabilidad del TH después de RH por HCC es similar en los estadios precoces y avanzados del HCC, entre el 7 y 12%.

## Resultados del trasplante hepático en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

González-Urriarte, J.; Valdivieso, A.; Errasti, G.; Campo, M.; Gastaca, M.; Hernández, M.J.; Montejo, M.; Bustamante, J.; Suárez, M.J.; Testillano, M.; Ortiz de Urbina, J.  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Cruces, Barakaldo (Vizcaya), Spain.

Presentamos los resultados de una serie consecutiva de 88 pacientes (25,6%) trasplantados por carcinoma hepatocelular (CHC) sobre cirrosis en un periodo de 7 años.

El hallazgo de CHC fue la indicación para el trasplante hepático en 75 (85,2%) casos, mientras que en 13 (14,8%), el tumor fue incidental. Pacientes: 68 hombres y 20 mujeres; edad media 58 años.

Etiología de la cirrosis subyacente: VHC (53,3%), alcohol (35,5%), cirrosis criptogénica (3,3%), cirrosis biliar primaria (2,2%) VHB (3,3%), hemocromatosis (2,2%).

El estadio funcional según la clasificación de Child Pugh: A (44), B (31), C (13).

El tiempo medio en lista de espera fue de 77 días, estancia media hospitalaria de 20 días.

Quimioembolización arterial (TACE) pretrasplante en 32 pacientes (41,5%) con CHC conocido.

Características del CHC explante: tamaño medio (3,1 cm), múltiples (21%), afectación bilobular (7%), invasión vascular (16,8%). Estadaje del CHC según la UICC (1997): estadio I (15,9%), II (43,1%), IIIA (27,2%) IVA (13,64%).

Causas de mortalidad hospitalaria (4,5%): IAM (1), FMO (1), insuficiencia hepática (1) aspergilosis pulmonar (1). La mortalidad tardía (10,23%): recidiva CHC (1), tumor de novo (1), cirrosis VHC (2), insuficiencia hepática (2), GVHD (1), hemorragia cerebral (1), glioblastoma (1). Supervivencia global 85,2%.

Se presentaron seis (6,8%) recurrencias en pacientes con CHC conocido y una, en las formas incidentales. Localización de la recurrencia: hepática (4), glándula suprarrenal izquierda (1), adenopatía hiliar (6x6 cm) (1). Tres recurrencias hepáticas se acompañaron de metástasis en pulmón (1), pulmón y bazo (1) y glándula suprarrenal (1). La recurrencia de CHC incidental se localizó en pared abdominal. Tratamiento realizado: resección hepática (3), suprarrenalectomía (2), quimioterapia (1), resección de pared abdominal (1).

En conclusión, los pacientes seleccionados con CHC sobre cirrosis son buenos candidatos para trasplante hepático, obteniéndose resultados similares al grupo de pacientes con cirrosis libre de tumor.

## Utilidad de la quimioterapia como profilaxis de la recidiva tumoral postrasplante hepático en tumores avanzados

de la Revilla Negro, J; Moreno Planas, JM; Rubio González, E; López Monclús, J; Cuervas-Mons Martínez, V. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain.

La utilidad de la quimioterapia como profilaxis de la recidiva tumoral postrasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma avanzado es controvertida.

**Objetivo** Evaluar la evolución de los pacientes con hepatocarcinoma avanzado tratados con quimioterapia postrasplante.

**Pacientes** Se incluyeron 10 pacientes varones, edad media 55 años, con trasplante hepático entre 1993 y 2002. La etiología de la cirrosis fue virus C (4), alcohol (4) y desconocida (2). Se empleó inmunosupresión con ciclosporina en 5 pacientes y con tacrolimus en los 5 restantes. Seis pacientes eran estadio IVA y 4 estadio III. Cinco tumores eran conocidos antes del trasplante y 5 incidentales. Seis eran bien diferenciados y 4 moderadamente diferenciados. Cinco pacientes tenían invasión vascular y cinco no. Fueron tratados con adriamicina intravenosa (10 mg/m<sup>2</sup> superficie corporal semanal) 20 semanas.

**Resultados** Tras un seguimiento medio de 28 meses postrasplante (mediana: 24 meses) 6 pacientes (60%) siguen vivos sin datos de recidiva, 3 (30%) fallecieron por recidiva tumoral (pulmón e hígado en 2 y hueso uno) y uno (10%) por neumonía P. carinii a los 4 meses del trasplante, sin evidencia de recidiva tumoral. La supervivencia libre de enfermedad en los III (mediana: 23,5 meses) fue del 50% y en los IVA (mediana: 23 meses) del 80%. De los 5 pacientes con afectación vascular, 3 (60%) fallecieron por recidiva tumoral y dos continúan vivos libres de enfermedad (seguimiento: 7 y 36 meses). En los pacientes con tumores bien diferenciados (mediana seguimiento: 22 meses) la supervivencia libre de enfermedad fue del 83% y moderadamente diferenciados (mediana: 23 meses) del 25%. La tolerancia al tratamiento fue buena, completándolo 7 casos, con dos abandonos, uno por nefrotoxicidad y otro mielotoxicidad, y el fallecimiento por neumonía.

**Conclusiones** El empleo de adriamicina en los pacientes con trasplante hepático por hepatocarcinoma avanzado puede resultar útil en la prevención de la recidiva tumoral, siendo bien tolerado en la mayoría de los pacientes. La presencia de invasión vascular tumoral y el grado de diferenciación histológica se relacionan con mal pronóstico en estos pacientes.

## Papel del trasplante hepático en el manejo de las metástasis de origen neuroendocrino

Fernández, JA; Robles Campos, R; Marín, C; Sánchez-Bueno, F; Ramirez, P; Luján Monpeán, JA; Rodríguez, JM; Parrilla, P. Cirugía I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

**Introducción** El pronóstico de las metástasis hepáticas de tumores de estirpe neuroendocrina (TNE) es más favorable que el de otros orígenes, habiéndose comunicado buenos resultados con el empleo del trasplante hepático (TH) en caso de irsecabilidad.

**Objetivo** Presentar nuestra experiencia con el empleo del TH en el manejo de las metástasis hepáticas de origen neuroendocrino.

**Pacientes y método** Entre Enero 1996 – Mayo 2000, 5 pacientes fueron sometidos a TH por metástasis hepáticas de TNE. Se trataba de un carcinoide de intestino delgado asociado a síndrome carcinoide, un carcinoide de cuerpo y cola de páncreas; un gastrinoma pancreático asociado a síndrome de Zollinger-Ellison; un dos TNE no funcionantes, uno de cabeza de páncreas y otro de cola pancreática. Se realizó primero la resección del tumor primario en 3 casos: una duodenopancreatectomía cefálica y dos pancreatectomías corporocaudales con esplenectomía, mientras que en 2 pacientes realizamos resección del tumor y TH de forma simultánea: resección intestinal por carcinoide y pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía por gastrinoma. En todos los pacientes se asoció tratamiento adyuvante con quimioterapia. Analizamos las características clínicas y de diagnóstico especial en estos pacientes.

**Resultados** Han fallecido tres pacientes, dos por metástasis generalizadas (TNE no funcionante de cabeza de páncreas a los 17 meses y el carcinoide de cola de páncreas a los 15 meses) y el gastrinoma de cola pancreática falleció a los 3 meses por problemas relacionados con el TH. Vive 6 años el carcinoide de intestino delgado y 2 años el TNEPNF de cola de páncreas.

**Conclusión** Las metástasis de TNE presentan mejor pronóstico que las metástasis de otros tumores y, en estos casos, el TH ofrece además la posibilidad de incrementar la resección del tumor primario y de las metástasis. La supervivencia del TH en los TNE oscila entre el 36-81% a los 5 años, aunque en nuestra experiencia los resultados ofrezcan una supervivencia menor.

### Estudio de la función renal en pacientes receptores de trasplante hepático según el régimen inmunosupresor

Aguirrezabalaga Gonzalez, J.; Fernandez Sellés, C.; Otero Ferreiro, A.; Suarez Lopez, F.; Corbal Ramos, G.; Fragueta Mariña, J.; Gomez Gutierrez, M..

Trasplante Hepático, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

El riñón es probablemente el órgano más dañado por la inmunosupresión. En el seguimiento de un paciente receptor de un TOH la función renal es uno de los puntos que requiere más cuidados.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio retrospectivo de los niveles de Urea y Creatinina en los enfermos con TOH tratados con Ciclosporina (CyA) comparándolos con los que fueron tratados con Tacrolimus (Tac). El estudio incluye los TOH realizados en nuestra unidad desde mayo 1994 hasta Noviembre 2000 y que han recibido siempre una de las drogas mencionadas así como los reconvertidos de CyA a Tac.

El test de Anova es el utilizado para el estudio estadístico. En 319 TOH consecutivo se determina la Urea y la Creatinina en sangre a diferentes meses (entre 1 y 36) postrasplante. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo al tratamiento inmunosupresor: CyA o Tac combinado con AZA y esteroides, y el tercer grupo fue el de los pacientes reconvertidos de CyA a Tac. Los enfermos que no han recibido alguna de estas terapias o que el seguimiento es inferior a 12 meses fueron excluidos y con ello de los 319 pacientes solo 179 reunían los criterios. Los niveles de Creatinina son superiores en el grupo de Tac durante los 9 primeros meses igualándose a partir de dicho periodo de tiempo y disminuyendo progresivamente desde entonces, siendo estadísticamente significativo desde el 12 mes. Los niveles de Urea son siempre inferiores en el grupo de los que recibieron Tac desde el inicio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para las determinaciones a los a partir de los 12 meses. La cifras medias de creatinina y urea disminuyen progresivamente tras la conversión a lo largo del tiempo.

Demostremos una mejor función renal en el grupo tratado con Tac sobre todo a medio y largo plazo.

### Influencia de la inmunosupresión en la incidencia de insuficiencia renal crónica tras el trasplante hepático

Moreno Planas, JM; Cuervas-Mons Martínez, V; Rubio González, EE; López Monclús, J; Gómez Cruz, A; Revilla Negro, J. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es frecuente tras el trasplante hepático (TOH). Existen pocos estudios que evalúen la influencia de los diferentes inmunosupresores empleados.

**Objetivo** El objetivo del estudio fue evaluar la influencia del inhibidor de calcineurina (ICN) empleado en la incidencia de IRC postrasplante hepático.

**Pacientes y métodos** Se estudió la incidencia de IRC en los 289 receptores de un primer trasplante hepático entre 1986 y 2001, con un seguimiento superior a 6 meses. La inmunosupresión se basó en ciclosporina convencional en 151, en ciclosporina microemulsión en 81 y en tacrolimus en 55 pacientes.

**Resultados** Tras un seguimiento medio de 68 meses, 228 pacientes (79%) permanecían vivos: 96 (70 %) de los 138 pacientes que desarrollaron IRC (48 % del total) y 132 (87%) de los 151 pacientes sin IRC estaban vivos al final del seguimiento.

La IRC fue terminal en 12 pacientes (4,1%) (9 hemodiálisis y 3 trasplantes renales). En el análisis univariado se asociaron significativamente al desarrollo de IRC: género masculino ( $p=0,015$ ), receptores mayores 45 años ( $p=0,003$ ), antecedente de alcohol ( $p=0,005$ ), cirugía superior a 6 horas ( $p=0,006$ ), transfusión quirúrgica de más 8 concentrados hemáticos ( $p=0,009$ ), más de una cirugía temprana tras el TOH ( $p=0,044$ ) e IR pretrasplante ( $p=0,001$ ). Los pacientes tratados con ciclosporina convencional (56,3%; OR=6) y ciclosporina microemulsión (45,7%; OR=2) presentaron más IRC que los pacientes tratados con tacrolimus (25,5%) ( $p<0,001$ ). En el análisis multivariado, los receptores mayores de 45 años ( $p=0,001$ ), el tiempo de cirugía mayor de 6 horas ( $p=0,026$ ), insuficiencia renal pretrasplante ( $p=0,034$ ), y el uso de ciclosporina convencional ( $p<0,001$ ) se asociaron de forma significativa con el desarrollo de IRC. Existió una tendencia a mayor nefrotoxicidad en los pacientes tratados con ciclosporina microemulsión ( $p=0,05$ ).

**Conclusiones** La aparición de nefrotoxicidad crónica tras el trasplante hepático es más frecuente con ciclosporina que con



## Eficacia y seguridad de la monoterapia con Mofetil Micofenolato tras el trasplante hepático

Moreno Planas, JM; López Monclús, J; Gómez Cruz, A; Rubio González, EE; Cuervas-Mons Martínez, V. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain.

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) causan morbimortalidad a largo plazo en los pacientes con trasplante hepático.

**Objetivo** Evaluar eficacia y seguridad del tratamiento con mofetil micofenolato (MMF) en receptores de trasplante hepático con complicaciones por ICN.

**Pacientes** Se incluyeron 33 pacientes trasplantados en nuestro centro. Inmunosupresión: 28 ciclosporina y 5 tacrolimus. Presentaban insuficiencia renal crónica (IRC)26, HTA23 y neurotoxicidad 2. Se introdujo MMF y redujo la dosis del ICN.

**Resultados** Tras un seguimiento medio de 15 meses, los ICN se suspendieron en 28 pacientes (85%). Mejoró la función renal en

16 pacientes con IRC (61,5%). Hubo un descenso de creatinina y urea, y ascenso del aclaramiento de creatinina a los 12 meses de tratamiento (fundamentalmente en los 3 primeros meses). Se produjo una mejoría de la HTA en 13 pacientes (56,5%). La neurotoxicidad mejoró en un paciente (50%). 22 enfermos (66%) presentaron efectos secundarios. Hubo 5 rechazos (15,2%): 4 agudos y 1 crónico. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infección virus herpes en 10 pacientes (30%), astenia en 9 (27%) y diarrea en 5 (15%). Sólo 6 pacientes (18,8%) precisaron reducción de dosis de MMF.

**Conclusiones** La IRC y HTA postrasplante hepático mejoran en más de la mitad de los pacientes con monoterapia con MMF. Su tolerancia es buena, puesto que la mayoría de los efectos secundarios son leves, y es seguro, considerando que la incidencia de rechazo fue baja.

## Conversión de inhibidores de la calcineurina a micofenolato mofetil en receptores de trasplante hepático con diabetes mellitus

Herrero Santos, (1); Quiroga Vila, (1); Sangro Gómez-Acebo, (1); Pardo Sánchez, (2); Rotellar Sastre, (2); Alvarez-Cienfuegos Suárez, (2); Prieto Valtueña, (1)

(1) Unidad de Hepatología, Clínica Universitaria, Pamplona, Spain. (2) Departamento de Cirugía General. Clínica Universitaria, Pamplona, Spain.

La diabetes mellitus es una complicación frecuente en los receptores de trasplante hepático. En parte, puede ser debida al efecto diabetógeno de los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus.

**Objetivo** Investigar la seguridad y el efecto metabólico de un cambio gradual en la inmunosupresión de ciclosporina o tacrolimus

a micofenolato mofetil en 12 receptores de trasplante hepático con diabetes mellitus.

**Resultados** Un paciente se retiró del estudio en el primer mes por intolerancia digestiva. Cinco de los 11 pacientes restantes abandonaron por completo el tratamiento con ciclosporina o tacrolimus. Dos pacientes desarrollaron episodios de probable rechazo agudo, que se controlaron con un incremento en la dosis de tacrolimus. Los niveles de hemoglobina glicosilada disminuyeron significativamente a los tres meses de iniciar el cambio de tratamiento (mediana: basal: 6.7%; 3 meses: 6.2%.  $P = 0.025$ ) y los niveles de péptido C fueron significativamente inferiores a los 6 meses de iniciado el cambio de tratamiento (mediana: basal:

3.0 ng/mL; 6 meses: 1.8 ng/mL.  $P = 0.029$ ). Además, los niveles de urea (mediana: basal: 0.46 g/l; 3 meses: 0.42g/L; 6 meses: 0.41g/L. Ambas  $P < 0.03$ ) y de ácido úrico (mediana: basal 6.4 mg/dL; 3 meses: 5.2 mg/dL; 6 meses: 5.3 mg/dL. Ambas  $P < 0.05$ )

se redujeron significativamente tras el cambio de tratamiento.

**Conclusión** El cambio de tratamiento de ciclosporina/tacrolimus a micofenolato mofetil puede tener efectos metabólicos beneficiosos en los receptores de trasplante hepático con diabetes, pero supone un riesgo de rechazo del injerto.

## Tumores de novo y trasplante hepático: experiencia en 410 trasplantes

Rubio Gonzalez, E.E; Sanchez Turron, V.; Jimenez Garrido, M.; Lucena De La Poza, J.L.; Ardaiz Sanmartin, J.; Moreno Planas, J.M.; Cuervas-Mons, V.  
Unidad De Trasplante Hepatico, Hospital Universitario Puerta De Hierro, Madrid, Spain.

**Introducción** La incidencia de neoplasias malignas de novo (TDN) en los pacientes con trasplante hepático oscila entre el 5 y 15%.

**Objetivo** Estudiar la incidencia de TDN, tipo de tumor, y su evolución.

**Pacientes y métodos** Se incluyeron 410 pacientes receptores de un trasplante hepático en nuestro centro entre marzo de 1986 a diciembre de 2001. Se consideraron casos 32 pacientes que después del trasplante desarrollaron un tumor de novo, y controles 32 pacientes de sexo y edad similar a los casos.

**Resultados** Desarrollaron (7,8%) un TDN después del trasplante. La estirpe histológica de los tumores fue la siguiente: 14 carcinomas epidermoides (43,8%), 5 (15,6%) linfomas no Hodgkin, 5 (15,6%) adenocarcinomas, 3 (9,4%) carcinomas basocelulares, 3 sarcomas (9,4%), 1 adenoma pleomórfico de parótida y 1 carcinoma urotelial. Se observó respuesta total al tratamiento en 83,3% de los tumores cutáneos, 60% de los hematológicos, 50% de los viscerales y 38,5% de los sólidos. La supervivencia de los casos fue menor que los controles ( $p=0,007$ ). El 50 % de los casos eran fumadores activos o ex-fumadores, comparado con un 15,6 % de los controles ( $p=0,002$ ).

**Conclusiones** Los tumores más frecuentes son el cáncer cutáneo y alteraciones linfoproliferativas postrasplante. El TDN es un factor de mal pronóstico, disminuye la supervivencia respecto a los controles trasplantados que no tuvieron esta complicación.

## P150

### AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO.

Vargas A. Pons JA, Ramirez P, Rios A, Montoya M, Robles R, Sánchez Bueno F, González F, Ruiz de Angulo D, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Objetivo:** Evaluar a largo plazo la incidencia de factores que aumenten el riesgo cardiovascular y de insuficiencia renal en los trasplantados hepáticos (TH) que presentan una supervivencia mayor de un año.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de 132 pacientes trasplantados en nuestro centro, 94 hombres y 38 mujeres con una edad media de  $47.6 \pm 13.2$  años, que presentan una supervivencia mayor de un año. Las variables a estudio son los niveles de glucemia, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, dosis y niveles de ciclosporina y la incidencia de HTA, diabetes mellitus y obesidad. Estas variables se determinan al mes del trasplante y posteriormente al año y entre los tres y cinco años.

**Resultados:** Respecto a la diabetes destacar que doce enfermos ya eran diabéticos antes del TH, y que la incidencia de diabetes de novo en el primer mes fue de 21 casos (16%), al año de 22 (17%) y entre los 3 y 5 años de 26 (20%), siendo en total 38 enfermos (29%) diabéticos al final del seguimiento.

En relación con el nivel de colesterol las medias obtenidas fueron  $209 \pm 68$ ,  $201 \pm 44$  y  $192 \pm 53$  al mes, al año y entre los 3 y 5 años, observándose una disminución significativa de dichos niveles entre el primer mes y los 3-5 años ( $p < 0.04$ ). En cuanto los triglicéridos, las medias fueron  $172 \pm 72$ ,  $168 \pm 105$  y  $142 \pm 91$  observando de la misma manera entre el mes y los 3-5 años ( $p < 0.05$ ), durante el periodo de seguimiento precisaron tratamiento hipolipemiente 19 pacientes (14%).

Los niveles medios de ácido úrico fueron  $5.9 \pm 1.8$ ,  $7 \pm 1.9$  y  $7.1 \pm 2.1$  observándose un importante incremento entre el primer mes y los 3-5 años con una  $p < 0.01$ , precisando tratamiento hipouricemiente 15 de estos pacientes (11%).

Respecto a la HTA, destacar que 5 pacientes (4%) eran hipertensos previamente, apareciendo hipertensos de novo en el primer mes 48 casos (36%), al año 66 (50%) y a los 3-5 años 75 (57%), existiendo un total de 80 enfermos (61%) hipertensos al final del seguimiento.

Los niveles de creatinina fueron de media  $1.17 \pm 0.44$ ,  $1.37 \pm 0.39$  y  $1.42 \pm 0.55$ , presentando cifras de creatinina  $> 1.4$  al mes 23 pacientes (17%), al año 39 (29%) y los 3-5 años 46 (35%), observándose un incremento desde el mes hasta los 3-5 años ( $p < 0.0001$ ). Los pacientes que presentaron problemas de sobrepeso u obesidad fueron 23 pacientes (17%).

**Conclusiones:** En los pacientes con TH que sobreviven más de un año aumentan de manera significativa la incidencia de diabetes, HTA, dislipemias, hiperuricemia y obesidad. Este aumento de incidencia conlleva un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Además aumenta la incidencia de insuficiencia renal tras el TH.

## TUMORES DE NOVO Y NIVELES DE CICLOSPOREMIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO.

Vargas A, Pons JA, Ramírez P, Ríos A, Montoya M, Robles R, Sánchez Bueno F, González F, Ruiz de Angulo D, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**OBJETIVO:** Analizar la incidencia de tumores de novo en el trasplante hepático (TH) y su relación con la dosis y niveles de ciclosporina en sangre.

**MATERIAL Y METODOS:** se estudian 225 TH, 149 varones y 76 mujeres, con un sobrevida postrasplante mayor de un año. Se seleccionan los pacientes que han presentado una neoplasia de novo atendiendo a la estirpe histológica, mes de aparición postrasplante y edad del paciente en el momento del TH. Se miden a su vez los niveles de ciclosporina al mes, a los 6 meses, al año y a los tres años.

**RESULTADOS:** Entre los 225 pacientes estudiados, 29 pacientes (13%) presentaron 39 tumores. Por orden de frecuencia las neoplasias encontradas fueron: 22 basaliomas (56%), 8 tumores epidermoides (20%), 7 adenocarcinomas (18%), 1 linfoma no Hodgking (3%) y 1 sarcoma (3%). Se hallaron 25 (59%) tumores cutáneos, afectando todos a individuos con piel clara. Respecto al sexo destacó que 28 pacientes (96%) eran varones ante solo 1 mujer. La media de edad en el momento del TH era de  $49.4 \pm 11$  años. Los tumores aparecieron  $36 \pm 29$  meses postrasplante. La media de edad en el momento de aparición de la neoplasia fue  $54 \pm 11$  años. Los niveles medios de ciclosporina al mes eran de  $333 \pm 151$ , a los 6 meses de  $273 \pm 139$ , al año de  $225 \pm 86$  y a los 3 años de  $122 \pm 51$ , niveles similares a los obtenidos en el grupo control:  $392 \pm 205$ ,  $264 \pm 142$ ,  $227 \pm 131$  y  $129 \pm 92$  respectivamente. De los 29 pacientes fallecieron 10 (34%).

**CONCLUSIONES:** Existe un aumento de incidencia de tumores de novo en los pacientes sometidos a TH, siendo los más frecuentes los cutáneos, sin encontrarse ninguna relación con los niveles de ciclosporinemia.

## Evolución de la función renal tras el trasplante hepático según el tipo de anti-calcineurínico

R Memba, L Lladó, J Figueras, E Ramos, J Torras, A Rafecas, J Fabregat, C Lama, X Xiol, y E Jaurrieta. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

El objetivo de este estudio fue valorar la influencia del tipo de anti-calcineurínico utilizado en la evolución de la función renal tras el trasplante hepático.

**Material y Métodos:** Comparamos retrospectivamente dos grupos de pacientes con un seguimiento mínimo de dos años; grupo C: aquellos pacientes que recibieron inmunosupresión basada en ciclosporina, y grupo T: aquellos que fueron tratados con inmunosupresión basada en tacrolimus.

**Resultados:** No se hallaron diferencias entre ambos grupo (grupo C vs T) en las cifras de creatinina al alta ( $94,9 \pm 25$  vs  $88 \pm 21$ ;  $p=0.1$ ), al año ( $106,4 \pm 19$  vs  $104 \pm 19$ ;  $p=0.5$ ), dos años ( $112,6 \pm 24$  vs  $105 \pm 21$ ;  $p=0.06$ ), y tres años ( $113,4 \pm 24$  vs  $108 \pm 18$ ;  $p=0.3$ ). Asimismo la incidencia de insuficiencia renal (creatinina  $> 150 \mu\text{mol/L}$ ) fue similar al alta (4,8 % vs 7 %;  $p=0,57$ ), al año (14,5 % vs 8,5 %,  $p=0,27$ ), dos años (18,8 % vs 9,3 %,  $p=0,13$ ) y tres años (15,8 % vs 10 %,  $p=0,5$ ). Sin embargo, los pacientes del grupo C precisaron conversión con más frecuencia (22 % vs 10 %,  $p=0,03$ ), así como mayor incidencia de tratamiento asociado con micofenolato a los tres años (34 % vs 5 %,  $p=0,01$ ).

**Conclusión:** La evolución de función renal es similar independientemente del tipo de anti-calcineurínico, aunque aquellos pacientes cuyo tratamiento se basa en ciclosporina requieren con mayor frecuencia otros inmunosupresores.

## Morbimortalidad a largo plazo en pacientes trasplantados hepáticos

Bilbao Aguirre, I.; Hidalgo, E.; Castells, L.; Cechinel, M.; Margarit, C.  
Cirugía General. Unidad De Trasplante Hepatico, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain.

El objetivo de este estudio retrospectivo es analizar morbi-mortalidad a largo plazo y valorar la toxicidad por el uso crónico de inmunosupresores en el trasplante hepático.

**Material y métodos** Entre Enero 91 y Diciembre 95 fueron trasplantados 167 pacientes. La edad media fue de 53 años. Las causas de trasplante fueron 60% postnecroticas, 7% colostaticas, 26% tumores hepáticos y 7% otras. Han sido recogidas las causas de mortalidad y las principales complicaciones en relación a la supervivencia actuarial hasta Diciembre 00, excluyendo los pacientes muertos el 1º año posttrasplante.

**Resultados** El 27 % (32 pacientes) han muerto en el seguimiento. Las causas de mortalidad fueron: medicas 7.4%, tecnicas 1.6%, infecciosas 4%, inmunologicas 2.4%, tumores denovo 5% y recidiva enfermedad original 6.6%. Los resultados a 1,3,5 y 10 años

son los siguientes:

Supervivencia actuarial paciente	80%	68%	64%	52%
Nefrotoxicidad (creat > 1.5 mg/dl)	21%	22%	27%	34%
HTA (necesidad de farmacos)	28%	34%	34%	52%
Diabetes Mellitus (Insulino-dependiente)	13%	16%	15%	18%
Hipercolesterolemia (>300 mg/dl)	9%	13%	9%	18%
Complicaciones cardiovasculares	1%	6%	12%	30%
Disfunción del injerto (Transas >100, BT > 1.5 mg/dl)	31%	34%	28%	20%
Recidiva del VHC	46%	62%	68%	79%

**Conclusión** La morbimortalidad a largo plazo está muy relacionada con la recidiva de la enfermedad original y la inmunosupresión crónica. La conversión a inmunosupresores exentos de nefrotoxicidad a partir del 1º año post-trasplante y la búsqueda de pautas inmunosupresoras que menos contribuyan a la recidiva del VHC será el reto del futuro.

## FACTORES PERIOPERATORIOS DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA) EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (TOH). ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE 184 CASOS CONSECUTIVOS.

Cabezuelo JB\*, Ramirez P, Acosta F, Torres D\*, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Ríos A, González F, Sánchez Bueno F, R. De Angulo D, Robles R, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. \*Unidad de Investigación Hospital General Universitario de Elche. (Alicante).

**Introducción.** Se ha demostrado que la IRA postoperatoria aumenta la morbimortalidad en el TOH. El conocimiento de los factores pre, intra y postoperatorios que predisponen a la IRA postrasplante, permitiría tomar medidas preventivas para disminuir la incidencia de IRA y sus consecuencias.

**Objetivos.** Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de IRA postoperatoria precoz (1ª semana) y tardía (2ª, 3ª y 4ª semanas) en el primer mes post-TOH.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo de 184 TOH consecutivos, 142 H/42 M, edad 46±13 años. Indicaciones: C. hepática (68%), retrasplante (13,5%), PAF (8,7%), FHF (2,7%) y T. hepáticos (7,1%). Inmunosupresión: pred+aza con CsA (80%) o con OKT3 (20%). Criterios de IRA: Cr.S > 1,5 mg/dl o el incremento de la Cr.S un 50%, y la diálisis urgente. Pacientes: grupo IRA precoz n=57, grupo IRA tardía n=34. **Variables:** **Preoperatorias:** edad, sexo, antecedentes. UNOS. A.sangre: Cr, Albúmina, bilirrubina, Tº protrombina, A. de orina, Child-Pugh. **Intraoperatorias:** T. quirúrgica, hemodinámica, hemoderivados y drogas vasoactivas. **Postoperatorias:** tº en UCI, VM, agonistas adrenérgicos, hemoderivados, función del injerto, rechazo, I. bacteriana, reintervención. Análisis estadístico: prueba T, U Mann-Whitney, Chi cuadrado, Regresión logística.

**Resultados.** Factores de riesgo de IRA precoz: la IRA preoperatoria OR=10,2 (1,3-78), la albumina S. OR 0,3 (0,2-0,4), la duración del tratamiento con dopamina OR=1,6 (1,3-2,1) y la AST > 1000 U/L OR 5,6 (1,8-17). Factores de riesgo de IRA tardía: la reintervención quirúrgica OR=3,1 (1,2-7,8) y la infección bacteriana OR 2,9 (1,2-7).

**Conclusiones.** Los factores que influyen en la IRA post-TOH son diferentes según la proximidad con la intervención quirúrgica. Para la IRA precoz, la IRA preoperatoria, la albuminemia < 3,2 mg/dl, el soporte hemodinámico en la 1ª semana y la función inicial del injerto fueron los únicos factores independientes de riesgo. Para la IRA tardía, los factores independientes de riesgo fueron la infección bacteriana y la reintervención.

## Evolución del trasplante hepático en adultos. Cataluña 1984-2001

Bosch, A (1); Bilbao, I (2); Charco, R (3); Lama, C (4); Clèries, M (1); Margarit, C (2); Rafecas, A (4); Vela, E (1); Figueras, J (4); Garcia-Valdecasas, JC (3); Vilardell, J (1)

(1) Organización Catalana de Trasplantes, Servicio Catalán de la Salud, Barcelona, Spain. (2) H. Vall d'Hebron. (3) H. Clínic. (4) H. de Bellvitge.

**Objetivo** Describir las características de los enfermos que han recibido un trasplante hepático (TH) en Cataluña durante el período 1984-2001.

**Métodos** Los datos se han obtenido del Registro de trasplante hepático de Cataluña al cual notifican los tres centros autorizados. Debido a las diferentes características entre adultos y niños, sólo se analizan los trasplantes en adultos (>14 años). Para el análisis de la supervivencia se ha utilizado el método actuarial y para la significación estadística el test de Wilcoxon.

**Resultados** En Cataluña se han practicado 2.174 TH, de los cuales 160 corresponden a niños y 2.014 a adultos (1.812 enfermos). El 63,4% son hombres y la media de edad global de 51,9 años (mediana: 54,1, rango: 15-74). La cirrosis no biliar es la causa más frecuente de TH (62,9%), seguida de los tumores (19,6%). Se observaron diferencias en la supervivencia por periodos ( $p < 0,00001$ ) pero no para las indicaciones ( $p = 0,2$ ).

Tabla 1. Registro de Cataluña

	Período			Indicación (1997-2001)				
	84-91 n=317	92-96 n=664	97-01 n=831	Fracaso Hep. Agudo n=29	Enfermedad colestásica n=36	Cirrosis no biliar n=517	Tumores n=207	Otras n=42
1r año	67%	83%	86%	75%	89%	88%	84%	85%
3r año	60%	73%	76%	*	89%	78%	77%	85%
5º año	54%	69%	*	*	*	*	*	*
10º año	42%	*	*					

\* Las curvas de supervivencia se han interrumpido cuando el número de enfermos era inferior a 10.

Tabla 2. ELRT Indicación (1988-2001)

	Fracaso hepático agudo	Cirrosis no biliar	Tumores
1r año	65%	82%	74%
3r año	61%	75%	58%
5º año	59%	71%	49%

La supervivencia global de la UNOS (período 95-96/99) es del 85,6% al 1r año y del 79,9% al 3r año.

**Conclusiones** La supervivencia ha mejorado en los últimos años y los resultados obtenidos son comparables a los de otras

## Trasplante hepático por hepatopatía autoinmune: ¿La presentación como fallo hepático fulminante presenta diferente evolución post-trasplante?

Núñez Martínez, O.; De la Cruz, G.; Molina, J.; De Diego, A.; Salcedo, M.; Calleja, J.; Clemente, G.

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Objetivo** Describir nuestra cohorte de trasplantes hepáticos (TH) por hepatopatía autoinmune. Analizar si la indicación por fallo hepático fulminante (FHF) presenta diferente evolución que por hepatopatía terminal.

**Pacientes y método** Desde abril de 1990 se han realizado 480 TH en 420 pacientes en nuestra unidad. 18 pacientes (4,2%) presentaban datos de etiología autoinmune. 3 pacientes fueron excluidos, 2 por historia de ingesta etílica y 1 por presencia de marcadores del virus B. 7 pacientes presentaron FHF y los otros 8 cirrosis al TH.

**Resultado** Se realizaron 18 TH en 15 pacientes. La edad media fue de  $44,2 \pm 15,5$  años, con un 46,6% varones. La inmunosupresión inicial estuvo basada en triple terapia con ciclosporina en el 80% de los casos. Todos los pacientes, excepto uno, mantenían corticoides o azatioprina al final de su seguimiento. 5 pacientes (33,3%) presentaron 7 episodios de rechazo agudo

(2 corticoresistentes). 3 pacientes (20%) presentaron rechazo crónico, siendo causa de retrasplante en uno y diagnosticándose posteriormente en el segundo injerto. Un paciente, con indicación por cirrosis, presentó recidiva de la enfermedad post-trasplante. La supervivencia acumulada del paciente e injerto fue del 80 y 56%, y 78,6 y 51%, respectivamente a 1 y 5 años del TH. Al analizar la indicación por FHF no se observaron diferencias en cuanto a las características clínicas de los pacientes, porcentaje de rechazo agudo o crónico ni de complicaciones biliares o arteriales en el injerto ( $p > 0,05$ ), y sin embargo se observó una mayor supervivencia a 1 y 5 años respecto a la indicación por hepatopatía terminal ( $p = 0,003$ )

**Conclusiones** La indicación de TH por FHF autoinmune no implica diferencias post-TH respecto a la de cirrosis autoinmune, salvo que observamos en nuestra serie una mayor supervivencia del paciente.

## Asociación entre trastornos anatomopatológicos en la reperfusión y receptor soluble de la interleukina 2 (sIL-2r) de la vena cava en el trasplante ortotópico hepático

Arranz Duran, J.; Garcia Cobaleda, I.; Garcia Calcerrada, I.; Concepción Masip, MT.; Arteaga Gonzalez, A.; Herrero Menendez, E.; Navarro, N.; Macia, M.; Fernandez, C.; Soriano Benitez, A.

Unidad de Trasplante Hepático. Unidad de Investigación, Hospital Universitario NS de Candelaria, S/C de Tenerife, Spain.

La isquemia fría-reperfusión en el trasplante ortotópico hepático (TOH) está asociado a trastornos anatomopatológicos en el injerto hepático. Estos trastornos pueden llegar a producir disfunción hepática inicial. El objetivo de este trabajo es valorar sIL-2r como indicador de daño hepático en la durante la reperfusión del injerto.

**Material y métodos** 20 pacientes que requirieron TOH secundario a insuficiencia hepática terminal crónica. Se analizó muestras sanguíneas extraídas de diversos territorios sanguíneos (vena porta, vena cava, arteria pulmonar) en las diferentes fases del THO. Las diferentes muestras sanguíneas fueron recogidas, centrífugas y posteriormente almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Todas las muestras sanguíneas fueron procesadas juntas. La citoquina sIL-2r se estudio mediante quimioluminiscencia (Inmulite, EURO/DPC). El estudio anatomopatológico se clasificó de 0 puntos a 3 puntos en función de los trastornos visualizados. Se analizó el exceso de base y el amonio para valorar la función hepática del nuevo injerto. Análisis estadístico: se realizó mediante la Rho de Spearman y la Tau-b de Kendall.

**Resultados** Existe una asociación entre el grado de preservación y sIL-2r en la reperfusión en la vena cava ( $r:0.591$ ,  $p:0.05$ ) y 2 horas después de la reperfusión ( $r:0.61$ ,  $p:0.062$ )

**Conclusión** Los niveles obtenidos de sIL-2r en la vena cava después de la reperfusión del injerto hepático está asociado al grado de preservación.

## Sonografía Doppler transcraneal en la insuficiencia hepática aguda grave

Abdo Cuza, A(1); Lopez Cruz, O(3); Fernandez, A(3); Santos, J (3); Castillo, J (3); Castellanos, R (1); Gonzalez Rapado, L (2); Gomez, F (1); Limonta, D (1); Samada, M (2); Hernandez, J (2); Ramos, L(2).

(1) Unidad de Cuidados Intensivos, CIMEQ, Ciudad Habana, Cuba. (2) Grupo de Trasplante Hepatico. CIMEQ.

(3) Servicio de Anestesia. CIMEQ.

En los pacientes con Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) el edema cerebral, y la hipertensión endocraneana frecuentemente complican el curso clínico.

**Objetivo** Caracterizar el patrón de FSC a través del DTC en este tipo de pacientes, para proponer conductas acordes a la situación fisiopatológica.

**Método** Hacemos una descripción del patrón DTC, de un grupo de pacientes con diagnóstico de IHAG, y lo comparamos con un grupo control de pacientes neurocríticos. Se toman los valores de velocidades sistólica, diastólica, media, e Índice de pulsatilidad en ACM.

**Resultados** La edad media de los pacientes con IHAG fue de 45.4 años, el 100% del sexo femenino, y la etiología predominante la Hepatitis viral no A, no B. Patrón de hipoperfusión cerebral se encontró en el 80% del grupo con IHAG, y en el 40% del grupo control. En el primer grupo no se evidenció patrón hiperémico, sí en el 20% de los controles. Los valores medios de la velocidad media e Índice de pulsatilidad fueron de 36.6 cm/seg, y 2.4 respectivamente en el grupo IHAG, y de 47.8 cm/seg, y 1.8 en el grupo control, sin diferencias significativas ( $p=0.268$ ,  $p=0.402$ ).

**Conclusiones** En la IHAG predomina un patrón de hipoperfusión cerebral, con velocidades medias por debajo de valores normales, y un elevado Índice de pulsatilidad. Recomendamos medidas encaminadas a mejorar la perfusión cerebral, y evitar la hipoxia. La hiperventilación como medida de primer nivel debe quedar contraindicada.

## VALIDACION DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL LDQOL (LIVER DISEASE QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE) EN PACIENTES TRASPLANTADOS

T. Casanovas Taltavull<sup>1</sup>, G. Vallejo<sup>1</sup>, M. Herdman<sup>2</sup>, S. Ribas<sup>2</sup>, A. Casado<sup>2</sup>, E. Rodríguez Fariña<sup>1</sup>, G. Tremosa<sup>1</sup>, C. Baliellas<sup>1</sup>, J. M. Menchón<sup>1</sup>, J. Figueras<sup>1</sup>, L. A. Casais<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>C.S.U. Bellvitge (Hospitalet, Barcelona), <sup>2</sup>3D Health Research (Barcelona)

**Objetivos:** Validar la versión española y catalana del cuestionario Liver Disease Quality of Life (LDQOL) para uso en pacientes españoles con TH. **Métodos:** El LDQOL se compone del SF-36 junto a 12 dimensiones específicas de CV para pacientes con hepatopatías, se administró la versión española y catalana a 138 trasplantados hepáticos. La consistencia interna en cada escala fue probada con los coeficientes del alfa de Cronbach (CAC). La fiabilidad test-retest se examinó en un subgrupo de 41 pacientes que rellenaron el cuestionario dos veces en un intervalo de 1 - 2 semanas y se analizó con el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI). La validez del instrumento se examinó mediante análisis de la capacidad para discriminar entre grupos de pacientes según años post-TH, etiología y gravedad de los síntomas. Se calcularon los efectos techo y suelo en cada dimensión. **Resultados:** La consistencia interna de las dimensiones específicas del cuestionario fue aceptable o buena (CACs entre 0,60 y 0,97). La fiabilidad test-retest también fue alta en casi todas las dimensiones (CCIs estadísticamente significativos entre 0,62 y 0,89), excepto en la dimensión de Síntomas (CCI a  $p < 0,05$  de 0,46). Se hallaron pocas diferencias en pacientes clasificados según años Post-TH o etiologías, pero se encontraron diferencias según gravedad de los síntomas. Se hallaron efectos techo en varias dimensiones específicas, y especialmente en dimensiones del SF-36. **Conclusiones:** Las versiones española y catalana de este cuestionario pueden ser útiles para medir la CV en esta población. La investigación con el cuestionario debe continuarse, sobre todo respecto a su sensibilidad al cambio. (Financiado por La Marató 001110)

## Sarcoma de Kaposi visceral en receptores de trasplante hepático

García-Sesma, A; Jiménez, C; Loinaz, C; Meneu, J.C; Colina, F; Marqués, E; Gómez, R; Abradelo, M; García, J.I; Moreno, E.  
 (1) Servicio de Cirugía Digestivo

**Objetivo** Describir el Sarcoma de Kaposi (SK) visceral en trasplantados hepáticos.

**Metodo** Revisión de la literatura, a propósito de tres casos detectados en nuestro Servicio.

**Introducción** El SK es relativamente frecuente en trasplantados debido a la inmunodepresión prolongada. Un 60% de las lesiones están confinadas en piel u orofaringe y en un 40% hay afectación visceral o linfática. Se han descrito remisiones con descenso de la inmunosupresión o con extracción del injerto. Está descrita la asociación con el virus del herpes humano tipo 8 (HHV8). Hasta diciembre de 2001 se habían realizado en nuestro Servicio 815 trasplantes hepáticos, confirmándose tres casos de SK visceral y un caso exclusivamente cutáneo.

**Caso clínico 1** Varón de 54 años, trasplantado por cirrosis VHC. Reingreso en día 138 post-trasplante por fiebre, diarrea y dolor abdominal. Disfunción hepática progresiva. Ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria, renal y hepática progresivas, falleciendo en día 147 post-trasplante. Diagnóstico necrópsico de SK visceral, sin lesiones cutáneas, sugiriendo desarrollo a partir de células del injerto.

**Caso clínico 2** Varón de 44 años, trasplantado por cirrosis enólica-VHC. Recidiva del VHC en 4º mes. Reingreso en 8º mes por descompensación hídrica y lesiones cutáneas. Biopsia hepática y cutánea diagnostican el SK visceral. El paciente fallece a los 9 meses del trasplante por insuficiencia hepática y renal.

**Caso clínico 3** Varón de 57 años trasplantado por cirrosis enólica. Derrame pleural recidivante desde 5º mes post-trasplante. Citología y biopsia pleural no demuestran malignidad. Se realiza pleurodesis. Reingreso a los 2 meses por fiebre e insuficiencia respiratoria progresiva con evolución a fracaso multiorgánico, falleciendo a los trece meses post-trasplante. En necropsia se objetiva SK diseminado, posiblemente de células del donante. Serología del donante positiva para HHV8.

### Pretransplant anti-HLA class I antibodies retrospective detection by flow cytometry in liver recipients: alternative method and comparison for CDC crossmatch

Muro, M (1); Sánchez Bueno, F (2); Marín, L(1); Torío, A(1); Moya-Quiles, MR (1); Minguela, A(1); Montes Ares, O(1); Ramirez, P(2); García Alonso, AM (1); Parrilla Paricio, P(2); Álvarez López, MR (1)  
(1) Servicio de Inmunología, Hospital U. Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), Spain. (2) Unidad de Trasplante hepático

We have previously shown that antibodies against donor detected by using CDC were associated with decreased graft survival. The aim of this study was to investigate retrospectively the relationship between anti-donor antibody detected by CDC, screening by FlowPRATM, acute and chronic rejection and graft survival.

In this study, we evaluated 342 consecutive liver transplant recipients. Triple immunosuppressive therapy was used with all patients. The acute and chronic rejection diagnosis was based on conventional clinical, biochemical and histological criteria. The pretransplant T-cell crossmatch test was performed with the CDC technique and retrospectively tested by using FlowPRATM class I screening test and compared with CDC.

Out of 268 liver recipients with crossmatching data, 14 (5.2%) recipients were transplanted across a CDC+ crossmatch. The acute rejection incidence in the patients with CDC+ crossmatch (29%) was similar to patients with CDC- crossmatch (36%). None of the patients with positive crossmatch developed chronic rejection.

The results of positive FlowPRA showed a concordance with CDC+ crossmatch in 85.71% of tested cases. Two recipients with CDC+ crossmatch were FlowPRA- screening, perhaps these could have IgM, anti-class II antibodies or autoantibodies which can result in a CDC+ crossmatch. Surprisingly, these recipients are alive and without problems nowadays, perhaps suggesting a no detrimental effect of CDC+ crossmatch and FlowPRA- screening.

In conclusion, high risk patients could have previously been detected by using prospective pretransplant FlowPRA screening and taken into account in order to transplant or to modulate immunosuppressor regimens. Our data demonstrate that pretransplant FlowPRATM correlates with the CDC crossmatch. In the future, prospective more than retrospective pretransplant antibody screening with FlowPRA or CDC techniques can be used to identify the possible high risk recipients.

### Obesidad y morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con trasplante hepático

Mazuelos Bellido, F; Abril Larrainzar, JM; Zaragoza Brechcist, C; Rubio Gonzalez, EE; Moreno Planas, JM; Cuervas-Mons Martínez, V  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain.

**Objetivo** Analizar el impacto de la obesidad en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes con trasplante hepático.

**Pacientes y métodos** Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron 170 pacientes a los que se realizó un trasplante hepático entre mayo de 1987 y julio de 1997. Se consideraron obesos aquellos pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 25. Se consideró obesidad mórbida un IMC superior a 30. Se recogió el IMC en el momento del trasplante, al año, tres, cinco, siete y nueve años del trasplante. Se compararon las medias de los IMC en los pacientes con y sin acontecimientos cardiovasculares.

**Resultados** Se analizaron 170 pacientes, 103 (60,6 %) varones y 67 (39,4 %) mujeres, con una edad media de 45 años (DE: 12). Setenta y siete (45,3 %) de los pacientes eran obesos en el momento del trasplante. Tras un seguimiento medio de 5 años después del trasplante, 16 pacientes (9,4%) presentaron complicaciones cardiovasculares: 10 pacientes tuvieron episodios de cardiopatía isquémica (5 de infarto agudos de miocardio y 5 de angor), 5 pacientes tuvieron un episodio de accidente cerebrovascular agudo y una paciente presentó claudicación intermitente en miembros inferiores. La prevalencia de obesidad al año, tres, cinco, siete y nueve años del trasplante fue de 59,4 %, 58,2 %, 56,9 %, 60,3 %, 59,5 % y 66,4 %, respectivamente. Hubo un aumento estadísticamente significativo del IMC al año del trasplante (25,78) respecto al momento de la cirugía (24,95). No hubo diferencias significativas entre el IMC medio de los pacientes que presentaron acontecimientos cardiovasculares y el de los que no los presentaron. La aparición de episodios cardiovasculares no fue estadísticamente más frecuente en los pacientes con sobrepeso ni en aquellos con obesidad mórbida, que en la población con peso normal.

**Conclusiones** En nuestra población de pacientes con trasplante hepático la obesidad es una complicación muy frecuente después del trasplante, que no condiciona por sí sola un aumento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular.



## El neuroma de traumático como causa de ictericia obstructiva en pacientes con trasplante hepático

Herrera Noreña, L(1); Martino Fernández, E(1); Rodríguez Sanjuán, JC(1); Cagigas Piedra, MA(1); Castillo Diego, J(1); Hernández de la Fuente, F(1); Casanova Rituerto, D(2); Casafont Morencos, F(1); Solares, G(2); Figols Ladrón de Guevara, J(2); González Sánchez, F(1).

(1) Instituto de Patología Digestiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

(2) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

**Objetivo** Estudio de neuromas traumáticos (NT), entidad sobre la que existen escasos datos en pacientes con ictericia obstructiva, después de un trasplante hepático.

**Pacientes y métodos** Se analizan retrospectivamente 329 trasplantes hepáticos consecutivos en 297 pacientes adultos. Se registraron 10 casos de NT, agrupados en dos situaciones clínicas: **a)** 8 pacientes con un cuadro de ictericia obstructiva que motivó una reintervención, hallándose un NT afectando a la vía biliar principal; en dos de estos casos se había intentado previamente el tratamiento endoscópico, mediante dilatación y colocación de prótesis, sin éxito. **b)** en 2 pacientes reintervenidos se halló de forma incidental un NT no asociado a ictericia obstructiva. Se realizó estudio histológico convencional y para tinción de fibras nerviosas.

**Resultados** Se apreció la presencia de NT con compromiso del flujo biliar en 8 pacientes con un intervalo de 1 mes – 42 meses (mediana 10 meses) del trasplante en los casos con ictericia obstructiva y 8 meses y 6 años en los casos incidentales. En 6 pacientes se practicó resección de la anastomosis y sutura término-terminal de la vía biliar principal, en un paciente se realizó resección y hepático-yeyunostomía y en otro, con colangitis grave, colocación de prótesis y biopsia de la zona estenótica. Los dos pacientes restantes recibieron un trasplante hepático. El paciente tratado mediante prótesis falleció en el postoperatorio por sepsis. Tras

31.7 meses de seguimiento medio (1-65), 8 pacientes no han mostrado problemas atribuibles a su anterior patología biliar y uno presenta elevación de fosfatasa alcalina sin dilatación de vía biliar.

**Conclusiones** El NT es una causa de ictericia obstructiva en los pacientes trasplantados. La resección del mismo es el tratamiento de elección con buen resultado clínico.

## La edad de los donantes como factor de riesgo en la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático

Fernández Merino, F.J.; Nuño Garza, J; López Hervás, P; López Buenadicha, A; Vicente López, E; Quijano Collazo, Y. Cirugía General y Digestivo. Unidad de trasplantes, Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Madrid, Spain.

**Objetivos** 1º. Conocer las características etarias de los donantes en una unidad de trasplante hepático.

2º. Conocer la influencia de la edad de los donantes en la supervivencia de los injertos y de los pacientes trasplantados.

**Pacientes y método** El estudio comprende los 254 trasplantes hepáticos (TH) realizados consecutivamente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid en 206 pacientes desde junio de 1993 a enero del 2000. Se ha calculado la supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier. La comparación de la supervivencia de los diferentes grupos etarios de los donantes fue realizada mediante el método del log-rank.

**Resultados** La edad media de nuestros donantes fue de 42,08 años, con una desviación estándar de 17,89 y un rango de 8 a 79 años. Por grupos etarios, los donantes tuvieron la siguiente distribución: de 0 a 20 años: 37 (14,5 %); de 21 a 40: 79 (31,1 %); de

41 a 60: 87 (34,3 %); y de 61 a 80: 51 (20,1 %). El seguimiento mínimo de los pacientes fue de 6 meses y el seguimiento medio de

29,48 ± 23,37 meses. La supervivencia media de los pacientes, el error estándar y el intervalo de confianza para el 95 % fue de 62,47 ± 2,42 (57,72 - 67,21) meses; y para los injertos fue de 57,30 ± 2,40 (52,59 - 62,01) meses. Hubo diferencias significativas (p=0,047) con una supervivencia media inferior en los pacientes que recibieron un injerto de donantes mayores de 30 años

(58,24 ± 3,05 (52,28 - 64,21) meses) que aquellos que lo recibieron de un donante de menor edad (66,19 ± 3,55 (59,23 - 73,15)).

Y únicamente dejó de ser significativa esta diferencia cuando el análisis se realizó para donantes mayores o menores de 25 años.

En cuanto a la supervivencia de los injertos implantados, la diferencia fue significativa (p=0,037) incluso cuando se comparó entre los donantes mayores y menores de 25 años (53,04 ± 2,83 (47,50 - 58,58) meses y 64,72 ± 4,11 (56,67 - 72,77)

## Diferencias en las complicaciones y en la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático con disfunción primaria versus normofunción primaria

Fernández Merino, F.J.; Nuño Garza, J; López Hervás, P; López Buenadicha, A; Vicente López, E  
Cirugía General y Digestivo. Unidad de trasplantes, Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Madrid, Spain.

**Objetivos** 1º. Conocer las diferencias en la frecuencia de las complicaciones vasculares, de la vía biliar y de rechazo agudo según la función primaria de los pacientes tras un trasplante hepático.

2º. Conocer las diferencias en la supervivencia del injerto y de los pacientes según la función primaria de los pacientes trasplantados.

**Pacientes y método** Fueron clasificados los 248 trasplantes hepáticos (TH) realizados consecutivamente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid desde junio de 1993 a enero del 2000, según su capacidad funcional hepática en dos grupos: Normofunción Primaria (NP) y Disfunción Primaria (DP). Definimos NP como aquellos pacientes cuyas cifras de transaminasas GOT o GPT fueron <2.000 UI o su actividad de protrombina (AP) fue superior al 50 % en todo momento entre los días 2º al 7º del postoperatorio. Con término DP se reagruparon los casos de Fallo Primario (FP) y Función Primaria Inadecuada (FPI). Se consideró FPI cuando las cifras de transaminasas fueron  $\geq 2.000$  UI y la actividad de protrombina fue  $\leq 50$  %, en cualquier momento durante los días 2º a 7º tras el TH. YFP como aquellos pacientes que fallecieron o fueron retrasplantados en los primeros 14 días del TH por insuficiencia hepática, excepto cuando existió una etiología extrínseca al propio injerto. Para el análisis estadístico se empleó el test X<sup>2</sup> de Pearson para la comparación de las frecuencias. La supervivencia se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier y las comparaciones de ésta en los dos grupos funcionales mediante el log-rank.

**Resultados** Hubo 23 (9,3 %) pacientes con DP, de los cuales 12 (4,8 %) sufrieron un FP. No existieron diferencias en la incidencia de complicaciones de la vía biliar (estenosis, fístulas y necrosis) ni en las complicaciones vasculares (trombosis y estenosis arteriales y portales) en los pacientes con DP (4/23 y 2/23, respectivamente) o NP (15/225 y 58/225 respectivamente):  $p=0,08$  y  $p=0,06$ , también respectivamente. Sí hubo diferencias significativas ( $p=0,004$ ) en cuanto a la incidencia de rechazo agudo en estos grupos: 3/23 en los pacientes con DP y 98/225 en los casos de NP, con un odds-ratio de 0,18. Con un seguimiento medio 29,48 meses y mínimo de 6 meses, la mediana de la supervivencia de los injertos fue de 57,30 meses y de los pacientes trasplantados de 62,47 meses. No hubo diferencias en la supervivencia media de ambos grupos, ni para los injertos (60,37 meses para NP y 39,90 para el grupo de FPI,  $p=0,08$ ) ni para los pacientes (63,02 para los casos de NP y 47,10 para los de DP,  $p=0,3$ ).

## Results in liver transplantation for acute liver failure according to Bernuau criteria

Moreno Gonzalez, E; Meneu Diaz, J.C.; García García, I; Loinaz, C.; Jimenez, C.; Gomez, R; Abradelo, M; Gimeno, A.; Moreno Eloola-Olaso, A.; Jimenez, S.; Ferrero, E.; Calvo, J.; Manrique, A; Herrero, M.L.  
Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital Doce de Octubre, Madrid

**Objective** To review the clinical characteristics and outcome in the management of ALF (fulminant and subfulminant) in patients who underwent a liver transplantation because they met the eligibility criteria advocated by the Liver Unit in Hopital Beaujon (Clichy) and adopted by our group since 1992.

**Design** Retrospective, longitudinal, observational

**Methods** Between January 1992 and December 2001, out of a total of 545 liver transplants performed in our Service, 43 were done because of ALF (7.8%). In order to perform case-control analysis, we split the period in two according to the introduction in our Service of the tacrolimus as a calcineurin inhibitor (1997): group 1 (controls: 1992-1996) and group 2 (cases: 1997-2001).

**Results** Mean age was  $29 \pm 13.8$  (range, 3-46). Female:male ratio was 2.3. Mean time to be referral to our Hospital was  $8.6 \pm 4.96$  (range,

3-19). Acute fulminant hepatic failure (FHF) was present in 53.5% and a subfulminant failure (SHF) in 46.5%. Overall 1-year survival was 71,8%.

**Conclusions** Liver transplantation according to Bernuau criteria offer good results which improve with time.

	ERA 1 (1992-1996) CONTROLS	ERA 2 (1997-2001) CASES	p value
Nº of patients	20 (46.5%)	23 (53.5%)	
Calcineurin inhibitor	Tacrolimus: 0%	Tacrolimus: 69.6%	0.001 (p<0.05)
Complications (at least one)	Yes: 75%	Yes: 34.8%	0.008 (p<0.05)
Induction therapy	Cuadruple: 5% Triple: 25% Double: 75%	Cuadruple: 0% Triple: 21.7% Double: 78.3%	0.523 (NS)
Acute rejection	30%	21.7%	0.213 (NS)
Surgical Complications	Yes: 20%	Yes: 21.7%	0.309 (NS)
Non-surgical complications	Yes: 50%	Yes: 52.2%	0.368 (NS)
Operative mortality	40%	13%	0.01 (p<0.05)
Crude mortality rate	55%	17.4%	0.02 (p<0,05)

## Resultados de la utilización de injertos de más de 70 años en el trasplante hepático

Fernandez Sellés, C.; Aguirrezabalaga Gonzalez, J.; Gomez Gutierrez, M.; Corbal Ramos, G.; Suarez Lopez, F.; Lemos Garcia, C.; Otero Ferreiro, A.

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

Desde Mayo 1994 a Octubre 2002 se han realizado en nuestro grupo 418 TOH y en ellos se han utilizado 37 injertos procedentes de donantes de 70 o mas años de edad.

En estos donantes se ha estudiado GOT, GPT, Na, Dias de UVI, causa de éxitus, peso, sexo, episodios de hipotensión, utilización de dopamina, necesidad o no de biopsia preoperatoria.

Se considera factor de riesgo si: GOT > 120; Hipotensión sistólica < 80 / 1 hora; dias en UVI > 5; Dopamina > 15 ug/kg/mi

En los receptores se estudia el status pretrasplante (UNOS) isquemia fria y caliente, gasto intraoperatorio de sangre, plasma y plaquetas, edad de receptor, diagnóstico,

Este grupo de enfermos se compara con un grupo control que es realizado con el trasplante inmediatamente posterior al donante de mas de 70 años, y se estudia la incidencia de no función o mala función del injerto, Pico de enzimas ( 856 ; 1370 respectivamente) estancia en REA/5,9 ; 4,9) y Total (24,5 ; 22,8), evolución del injerto y del enfermo, supervivencia de los mismos, cifras de BT a los 5 dias (7,2 ; 5.7) y de TP a los 2 dias (16.8 ; 16.1), y grado de necrosis en biopsia tiempo 0.

La edad media de los receptores en el grupo a estudio y del grupo control fue de 54,5 y 50,7 respectivamente. Del grupo en estudio

1 receptor era status UNOS 1, 13 pertenecían al grupo 2 y 23 al grupo 3. Ningún injerto de dicho grupo presento Fallo primario.

El seguimiento medio es de 964 días .

La supervivencia de los enfermos de ambos grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas a los 3, 12, y 18

## Factores predictivos de mortalidad tras el trasplante combinado hepatorenal y supervivencia comparada al trasplante hepático aislado

Moreno Gonzalez, E.; Meneu Diaz, J.C.; García García, I.; Jimenez Romero, C.; Loinaz Seguro, C.; Gómez Sanz, R.; Abradelo Usera, M.; Perez Cerdá, F; Moreno Elola-Olaso, A.; Gimeno Calvo, A.; Marín, L.M.; Jimenez de los Galanes, S.; Calvo Pulido, J.

Cirugía General y Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital Doce de Octubre, Madrid

**Introducción** La insuficiencia renal fue inicialmente considerada como una contraindicación absoluta para el trasplante, pero después del primer trasplante combinado (Margreter, 1984), quedó en entredicho la política restrictiva de THO en presencia de la misma.

**Objetivo** Valorar los resultados del trasplante combinado y la supervivencia en relación con el hepático aislado.

**Material y método** Entre Mayo de 1986 y Octubre de 2002, se realizaron un total de 875 THO y 17 combinados hepatorenales (1,95%), los cuales representan la muestra de estudio.

**Resultados** Tras un seguimiento medio  $42.2 \pm 29$  meses (rango, 1-90), 6 pacientes murieron (tasa de supervivencia cruda: 64,7%): hubo 4 éxitus intrahospitalarios y 2 tardios (después del 6º mes del THO). Las causas de muerte fueron sepsis (4 casos, 3 postoperatorio y 1 tardía), insuficiencia cardíaca refractaria (1 postoperatorio) y recidiva de la enfermedad (VHC) durante el seguimiento (1).

La supervivencia actuarial fue de 80%, 71% and 60% a 12, 36 y 60 meses (supervivencia media: 60 meses, IC 95%:47-78). Ni el sexo ( $p=0.47$ ), ni el estatus UNOS ( $p=0.91$ ), ni la hepatopatía (0.92), ni la nefropatía (0.76), ni el tipo de hepatectomía (piggy back vs otras, 0.51), ni el tipo de inmunosupresión ( $p=0.83$ ) se relacionaron con la supervivencia a largo plazo acorde al test de log-rank. Un total de 48 pacientes con THO sirvieron como control (2 casos después del THR y 1 antes) para comparar la supervivencia.

No hubo diferencias significativas ( $p=0.5$ )

**Conclusiones** El THR representa una opción adecuada en pacientes con fracaso crónico simultáneo hepático y renal con

## Influencia de las características de los donantes, de los receptores y de los injertos en el origen de la disfunción primaria en los pacientes sometidos a un trasplante hepático

Fernández Merino, F.J. (1); Nuño Garza, J (1); López Hervás, P (1); López Buenadicha, A(1); Vicente López, E (1); Moreno Caparrós, A(2)

(1) Cirugía General y Digestivo. Unidad de trasplantes, Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Madrid, Spain. (2) Anatomía Patológica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Objetivos** 1°. Conocer la incidencia y los diferentes grados de afectación de 9 signos anatomopatológicos en los injertos considerados "subóptimos" por el cirujano.

2°. Conocer la capacidad de 22 características de los donantes, de 17 características de los receptores y de 9 signos anatomopatológicos de los injertos para inducir un cuadro de Disfunción Primaria en los pacientes trasplantados.

**Pacientes y método** Se han estudiado los 248 trasplantes hepáticos (TH) realizados consecutivamente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid desde junio de 1993 a enero del 2000. Se obtuvieron las características epidemiológicas, bioquímicas y patológicas de los 248 donantes y de los 206 pacientes trasplantados. Se obtuvo al menos una biopsia hepática en todos aquellos casos en los que el cirujano consideró la presencia de algún potencial factor negativo para la evolución de la función hepática (FH): 169 injertos (68,1 %). En todas las muestras se analizaron los siguientes signos patológicos: arteriopatía, esteatosis, tanto macro como microvesicular, necrosis hepatocelular, degeneración hidrópica, ectasia sinusoidal, infiltración neutrofílica y cuantificación de glucógeno (tinción de PAS).

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a su FH en Normofunción Primaria (NP) y Disfunción Primaria (DP), ésta última reagrupando los casos de Fallo Primario (FP) y Función Primaria Inadecuada (FPI). Se emplearon las siguientes definiciones: FPI cuando las cifras de transaminasas (GOT o GPT) fueron  $\geq 2.000$  UI y la actividad de protrombina (AP) fue  $\leq 50$  %, en cualquier momento durante los días 2º a 7º tras el TH. FP: cuando los pacientes fallecieron o fueron retrasplantados en los primeros 14 días del TH por insuficiencia hepática, excepto cuando existió una etiología extrínseca al propio injerto. NP: aquellos pacientes cuyas cifras de transaminasas fueron  $< 2.000$  UI o su AP fue  $>$  del 50 % en todo momento entre los días 2º al 7º del postoperatorio. Para el análisis estadístico univariante se empleó el test U de Mann-Whitney o el test X<sup>2</sup> de Pearson para la comparación de las medias; y para el multivariante se empleó un sistema de regresión logística y el test de Wald.

**Resultados** La incidencia de arteriopatía en los injertos biopsiados fue del 6,5 %; de esteatosis del 29,4 %, de la cual fue macrovesicular en un 26,4 %, microvesicular en un 4,7 % y ambas en un 1,7 %; de degeneración hidrópica del 14,2 %, de ectasia sinusoidal del 12,4 %, de necrosis hepatocelular 44,7 % e infiltración neutrofílica del 24,4 %. Las únicas características que fueron significativas en el estudio multivariante fue la causa de muerte del donante diferente a un traumatismo craneoencefálico ( $p=0,032$ ) y

## Factores preoperatorios que influyen en la necesidad del tratamiento renal sustitutivo en el trasplante ortotópico de hígado

Sabaté, A; Koo, M; Dalmau, A; Figueras, J; Rafecas, A; Lama, C; Sanzol, R; Jaurieta, E.

Unitat de Trasplantament Hepàtic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona, Spain.

**Objetivo** El fracaso renal agudo durante el trasplante hepático condiciona el pronóstico de los pacientes. Hemos examinado los factores que determinan la necesidad de tratamiento renal sustitutivo - TRS (hemodiálisis o hemofiltración).

**Métodos** Hemos analizado 345 trasplantes hepáticos consecutivos realizados durante el periodo comprendido entre 1996 y Junio del 2002. Se han recogido en una base de datos el estado pretrasplante, datos intraoperatorios y los fenómenos adversos intraoperatorios y postoperatorios.

**Resultados** Quince trasplantes (4.3%) requirieron terapia renal sustitutiva. No encontramos diferencias en relación a los datos preoperatorios e intraoperatorios exceptuando el valor de creatinina, una mayor incidencia del síndrome de reperfusión (67%, vs 40%) y la transfusión peroperatoria (intraoperatoria + primeras 24 horas UCI). (ver tabla)

Los pacientes TRS tuvieron una mortalidad postoperatoria superior del 60% vs el 6.3%.

**Conclusiones** La función renal preoperatoria es determinante en la aparición de disfunción renal postoperatoria que requiere de TRS. La hipotensión durante la reperfusión del injerto también puede tener alguna influencia sobre la función renal postoperatoria, la cual resultó peor en aquellos pacientes que requirieron una mayor transfusión peroperatoria.

Transfusión operatoria.

---

**Póster anulado**

---

**Detección del rechazo cardíaco mediante análisis del voltaje intracavitario**

Arizón del Prado, J.M. (1); Casares Mediavilla, J. (2); González Rodríguez, J.R. (2); Segura Saint-Gerons, C. (1); López Granados, A. (1); Romo Peñas, E. (1); Concha Ruíz, M. (2); Vallés Belsue, F. (1).

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain. (2) Servicio de Cirugía Cardiovascular.

El concepto de disminución de voltaje eléctrico secundario al desarrollo de edemas durante el rechazo es bien conocido, no obstante el edema es poco importante cuando los pacientes están tratados con anticalcineurínicos y por ello la alteración en el voltaje eléctrico de superficie prácticamente no existe.

El desarrollo de las técnicas de electroestimulación y comunicación vía Internet ha hecho posible la detección y el análisis en un centro de referencia de los potenciales intracardíacos de la respuesta evocada ventricular para evaluación del rechazo, con inmediata disposición de resultados en los centros de origen.

En 14 pacientes de nuestro Hospital trasplantados de corazón hemos implantado por vía endocárdica un marcapasos de la casa Biotronik que dispone de programa de análisis de la curva de voltaje intracavitario. Hemos realizado 180 registros, la mayoría de ellos en relación con una Biopsia Miocárdica para comparar los resultados.

El parámetro más fiable y que es referencia del rechazo es el VER\_TSLEW obtenido de la curva de registro del voltaje intramiocárdico en análisis monopolar y que representa la pendiente de la curva voltaje/tiempo.

**Resultados** La siguiente curva es un ejemplo práctico de los resultados del análisis.

El valor medio VER\_TSLEW es de 89.36 cuando no existe rechazo y de 75.3 con rechazo grado 3<sup>a</sup>. Después del tratamiento el parámetro se va normalizando de forma progresiva en no menos de 2 semanas. Ésta técnica permite detección del rechazo previo a la biopsia y seguimiento de la respuesta al tratamiento de forma no invasiva. Dado que la tecnología necesaria para éste estudio está disponible, en todos los hospitales en los que se implanten marcapasos podría hacerse el control a distancia.

## Analisis de la expresión de CD40 y de CD154 en células CD4+ de sangre periférica de pacientes con trasplante cardiaco. Correlación con rechazo e inmunosupresión

Domenech, N; Crespo-Leiro, Mg; Moscoso, I; Paniagua, Mj; Naya, C; Muñiz, J; Vazquez-Rodriguez, Jm; Castro-Beiras, A. Cardiología y Unidad de Investigación, Chu Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

**Introducción** Dentro de la respuesta inmunológica del rechazo tras el trasplante de órganos, se ha observado experimentalmente que el bloqueo de la interacción de CD40-CD154 reduce la aloreactividad y prolonga la supervivencia del injerto, y que ambas moléculas se expresan en aloinjertos que han sido rechazados. En trasplante renal se ha visto un aumento de la expresión de CD154 en células CD4+ de sangre periférica de pacientes con rechazo, sugiriendo una posible utilidad en el diagnóstico no invasivo del rechazo. No existen estudios equivalentes en el trasplante cardiaco (TC).

**Objetivo** Analizar la expresión de CD40 y CD154 en linfocitos de sangre periférica CD4+ de pacientes con TC, y su posible relación con la presencia de rechazo cardiaco y/o tratamiento inmunosupresor.

**Métodos** En 61 muestras de sangre de 39 TC extraídas coincidiendo con la biopsia endomiocárdica (BEM) se analizaron los marcadores en estudio mediante inmunofluorescencia por citometría de flujo. Se analizó la relación entre diferencia de expresión y las variables: tratamiento inmunosupresor (Ciclosporina vs Tacrolimus), sexo, edad, tiempo post-TC, y rechazo ( $\geq 3$ -AISHLT). Sobre la base de parámetros de población general, se definió expresión aumentada a: CD40  $> 8\%$ ; CD154  $> 2\%$ .

**Resultados** De las 61 BEM solo el 6,6% tenían grado  $\geq 3$ -A. Estaba aumentada la expresión de CD40 en el 23% de los pacientes y de CD154 sólo en el 6,6%. La expresión de CD40 disminuyó con el tiempo post-TC, mientras que no varió la de CD154. No hubo diferencias de expresión de estas dos moléculas entre tratamiento inmunosupresor, grupos de edad ni sexo.

**Conclusiones** La expresión de CD40 y CD154 en sangre periférica tras el TC no está aumentada en la mayoría de los pacientes y no se asocia con rechazo, aunque dado el bajo número de rechazos en nuestra serie es necesario confirmar este hallazgo con una muestra de mayor tamaño.

## Estudio de marcadores sanguíneos de rechazo cardíaco

Bañón Maneus, E. (1); Khabiri, E. (2); Climent, F. (1); Pomar-Moya, J. L. (2); Pérez de la Ossa, P (1)  
(1) Ciències fisiològiques I. Unitat de Bioquímica, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.  
(2) Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

**Objetivos** Caracterizar un marcador serológico para el diagnóstico de rechazo agudo.

**Método** Se realizaron dos grupos de trasplante heterotópico en ratas, el Grupo Control (GC): donante y receptor de la cepa Lewis; y el Grupo Rechazo (GR): donante Brown-Norway y receptor Lewis. Las ratas fueron sacrificadas a los cinco días para el estudio histológico del corazón y el análisis bioquímico del suero. Se obtuvieron muestras de pacientes sometidos a trasplante cardíaco en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB), desde pre-operatorias hasta el día del alta médica. Las determinaciones de la actividad de LDH y CK se realizaron según Beutler y las isoformas CK-MB y LDH-1 según Harris y Hopkinson. La cuantificación relativa de

cTnT se realizó por dot-blot. La determinación de la cTnI se realizó en el servicio de Bioquímica del HCB. Cortes congelados de corazón de 12  $\mu\text{m}$  se tiñeron con la técnica convencional de Hematoxilina-Eosina.

**Resultados** Los corazones del GR días no presentaron diferencias significativas, en comparación con el propio de la rata, ni en apariencia externa, ni histológicamente. En cambio los corazones del GR resentan zonas extensas de infiltración con células inflamatorias, aunque siguen latiendo en el momento del sacrificio del animal. De todos los parámetros estudiados la actividad CK está significativamente aumentada en los animales del GR respecto a los animales del GC, así como la isoforma MB. En cambio, tanto la actividad LDH, sus isoformas y la cTnT no presentan cambios significativos entre GC y GR. En pacientes, los marcadores estudiados presentaron un máximo post-operatorio, recuperando valores normales en el momento del alta médica.

**Conclusiones** La actividad CK es un buen marcador de rechazo en nuestro modelo de trasplante heterotópico de corazón en rata.

### Utilidad de la Troponina T en el diagnóstico de rechazo en el trasplante cardíaco

Martín Pastor, J (1); Almenar Bonet, L(1); Reganon Salvador, E(2); Vila Liante, V(2); Martínez Sales, V(2); Aznar Lucea, J(2); Palencia Perez, M(1); Quesada Carmona, A(1); Miro Palau, V(1); Garcia Palomar, C(1); Ten Morro, F(1); Martínez Dolz, L.

(1) Servicio De Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Centro Investigacion La Fe

**Introducción** La troponina T (TnT) es una proteína miofibrilar cardioespecífica, la cual sólo es detectable después de un daño en el miocito cardíaco. Existe controversia acerca de la relación entre los niveles de TnT como marcador de lesión en el corazón trasplantado

El objetivo de este estudio es la utilidad de la determinación de la TnT para el diagnóstico de rechazo en el trasplante cardíaco

**Material y método** Se han estudiado de forma prospectiva 17 pacientes trasplantados, con realización de 43 biopsias endomiocárdicas, y análisis simultáneo de la TnT. Se clasificó el rechazo tras análisis histológico en no tratable (grados 0, Ia, Ib y II) y tratable (grados IIIa, IIIb y IV).

**Resultados** El 13% de los pacientes presentaron rechazo tratable con una determinación media de TnT de  $0.032 \pm 0.04$  ng/ml y el 87% de los pacientes que presentaron rechazo no tratable la determinación media de TnT fue de  $0.04 \pm 0.06$  ng/ml. No se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos.

**Conclusiones** En nuestra experiencia inicial, la determinación de TnT a pesar de ser muy específica y sensible de daño miocárdico no parece relacionarse con el grado de rechazo.

### Utilidad de la Cardio-Rm para el diagnóstico de rechazo en el trasplante

Almenar Bonet, L. (1); Igual Muñoz, B. (2); Martínez Dolz, L. (1); Arnau Vives, M.A. (1); Osa Saez, A. (1); Rueda Soriano, J. (1); Palencia Pérez, M. (1)

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Objetivo** Analizar el valor de la cardio-RM para detectar rechazo (necrosis)

**Material y método** Estudio prospectivo y consecutivo realizando RM cuando se practicaba la biopsia endomiocárdica programada. Realizamos 64 exploraciones sobre 40 pacientes. Fueron insuficientes 17 biopsias. Se consideró rechazo cuando hubo 1 foco de necrosis. Técnica: Secuencias anatómicas en sangre negra pre y post contraste perfusión, cine y viabilidad. .

**Resultados** Edad  $51 \pm 13$  años. Mujeres 5, varones 35. No hubo diferencias significativas entre el rechazo y la función, volúmenes ventriculares, derrame e hipertrofia. No observamos alteraciones en las secuencias de perfusión y viabilidad. Se encontró una tendencia clara a captar más los pacientes con necrosis  $34 \pm 20$  frente a  $23 \pm 17$  (captación relativa)  $p=0.03$ . Hubo diferencias en la captación cuando existía fibrosis,  $68 \pm 47$  en el grupo con fibrosis frente a  $102 \pm 48$  (captación absoluta)  $p=0.04$ , pero no ante la presencia de edema.

**Conclusiones** 1-La RM es una técnica prometedora en el diagnóstico de rechazo.

2-Los pacientes con necrosis de miocitos presentan una clara tendencia a incrementar la captación miocárdica. 3-La fibrosis intersticial se asocia a una disminución de los niveles de captación.

### Utilidad del ácido siálico plasmático en el rechazo del trasplante cardíaco

Martín Pastor, J (1); Almenar Bonet, L(1); Martínez Dolz, L(1); Vila Liante, V (2); Martínez Sales, V(2); Aznar Lucea, J (3); Reganon Salvador, E(2); Sanchez Lacuesta, E(1); Rueda Sorianogonzalez Llopis, J (1); Osca Asensi, J (1); Olague De Ros, J. (1) Servicio De Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Centro Investigación La Fe (3) Servicio Biopatología Clínica. La Fe

**Introducción** El ácido siálico plasmático (TSA) es uno de los múltiples marcadores inflamatorios que se encuentran elevados en el paciente trasplantado cardíaco. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la determinación del TSA en el diagnóstico de rechazo del trasplante cardíaco.

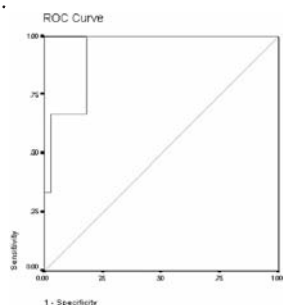
**Material y método** Se han estudiado de forma prospectiva 17 pacientes trasplantados, realizándose en total 43 biopsias endomiocárdicas y determinación simultánea del TSA. Se clasificó el rechazo en función del análisis histológico en no tratable (grados 0, Ia, Ib y II) y tratable (grados IIIa, IIIb y IV).

**Resultados** El 13% de los pacientes presentaron rechazo tratable con una determinación media de TSA de  $107.3 \pm 16.2$  mg/dl y en el 87% de los pacientes que presentaron rechazo no tratable la determinación media de FNT fué de  $75.7 \pm 16.04$  mg/dl.

La diferencia obtenida fué estadísticamente significativa con  $p < 0.05$ . Se analizó mediante la curva ROC (ver figura) siendo también las diferencias significativas  $p < 0.05$ . Así con un valor corte de 63.5 mg/dl obteníamos una sensibilidad de 100% y una especificidad del 80%.

**Conclusiones** En nuestra experiencia inicial, la determinación del TSA puede ser útil en el diagnóstico del rechazo en el trasplante cardíaco.

Curva ROC TSA



### Utilidad del factor de necrosis tumoral alfa en el diagnóstico de rechazo en el trasplante cardíaco

Martín Pastor, J (1); Almenar Bonet, L(1); Martínez Dolz, L(1); Vila Liante, V (2); Martínez Sales, V(2); Aznar Lucea, J (3); Reganon Salvador, E(2); Osa Saez, A(1); Gonzalez Llopis, F (1); Osca Asensi, J (1); Miro Palau, V(1); Sancho Tello, M (1); (1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Centro Investigación La Fe. (3) Servicio Biopatología Clínica. La Fe.

**Introducción** El factor de necrosis tumoral alfa (FNT) es una citoquina producida por los macrófagos activados, siendo un marcador de inflamación tanto local como sistémica.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la determinación del FNT en el diagnóstico de rechazo del trasplante cardíaco.

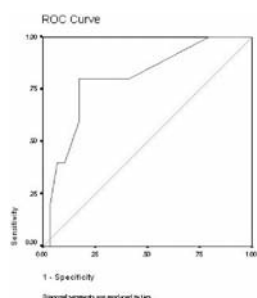
**Material y método** Se han estudiado de forma prospectiva 17 pacientes trasplantados, realizándose en total 43 biopsias endomiocárdicas y determinación simultánea del FNT. Se clasificó el rechazo en función del análisis histológico en no tratable (grados 0, Ia, Ib y II) y tratable (grados IIIa, IIIb y IV).

**Resultados** El 13% de los pacientes presentaron rechazo tratable con una determinación media de FNT de  $28.6 \pm 8.4$  pg/ml y en el 87% de los pacientes que presentaron rechazo no tratable la determinación media de FNT fué de  $18.9 \pm 9.2$  pg/ml.

La diferencia obtenida fué estadísticamente significativa con  $p < 0.05$ . Se analizó mediante la curva ROC (ver figura) siendo también las diferencias significativas  $p < 0.05$ . Así con un valor corte de 12.5 pg/ml obteníamos una sensibilidad de 100% y una especificidad del 80%.

**Conclusiones** En nuestra experiencia inicial, la determinación del FNT alfa puede ser útil en el diagnóstico del rechazo en el trasplante cardíaco.

Curva ROC TNT





## Fenómenos inflamatorios en el trasplante cardiaco

Martín Pastor, J (1); Almenar Bonet, L(1); Reganon Salvador, E(2); Vila Liante, V(2); Martinez Sales, V(2); Aznar Lucea, J(2); Palencia Perez, M(2); Quesada Carmona, A(1); Miro Palau, V(1); Garcia Palomar, C(1); Andres Laguna, L(1); Rueda Soriano

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Centro Investigacion La Fe.

**Introducción** La activación hormonal e inflamatoria desarrolla un papel importante en la fisiopatología del trasplante cardiaco, pudiendo ser la expresión del rechazo celular y de la enfermedad vascular del injerto. El objetivo de este estudio ha sido analizar marcadores inflamatorios y neurohumorales en pacientes trasplantados y compararlos con un grupo control.

**Material y método** Se han estudiado de forma prospectiva 52 determinaciones en 17 pacientes trasplantados. En cada una se determinó troponina T (TnT), péptido natriurético cerebral (BNP), fibrinógeno proteico y funcional (FgP, FgF), ác. Siálico (TSA), fragmento protrombina 1+2 (F1-2), factor de crecimiento endotelial (VEGF), inhibidor del factor tisular (TFPI), proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT). Análisis estadístico, se compararon las medias mediante la t de Student.

**Resultados** En los pacientes trasplantados estaban elevadas de forma significativa F1-2 ( $p < 0.05$ ), BNP, TnT, FgP, FgF, PCR, TSA, VEGF y TNF ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones** En los pacientes trasplantados encontramos una correlación significativamente aumentada de estos factores, que pueden ser la expresión de los fenómenos de rechazo celular y vascular, pudiendo ser su determinación útil para el mejor control de estos pacientes.

## Tratamiento y evolución de la nocardiosis pulmonar en los receptores de trasplante cardíaco

J. Roberto Peraira, Javier Segovia, Beatriz Fuertes, José A. Fernández, Ana Blasco, J. Manuel Escudier, Pilar Mendaza, Luis A. Pulpón. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**OBJETIVO:** Analizar las formas clínicas de presentación, tratamiento y evolución de las infecciones por Nocardia asteroides en receptores de trasplante cardíaco (TC) en una serie de 560 pacientes.

**MÉTODOS Y RESULTADOS:** Cinco reptoeres de nuestra serie han presentado infección por Nocardia, a los 3, 36, 37, 108 y 132 meses del trasplante. La forma de presentación más común fue fiebre prolongada (4 casos), junto con dolor torácico de características pleuríticas (3 casos). Dos de los pacientes referían tos y sólo uno sudación y escalofríos. Un paciente se presentó con nódulos cutáneos y pulmonares. El diagnóstico radiológico se hizo mediante radiografía y TAC de tórax en todos los casos (objetivándose nódulos solitarios entre 2 y 7 cm de diámetro en 3 pacientes e infiltrados en los otros 2). El diagnóstico definitivo se obtuvo en un caso mediante examen directo de esputo (con posterior confirmación con cultivo), precisando broncoaspirado y lavado broncoalveolar 1 enfermo, lo anterior más PAAF uno y fue preciso llegar a la biopsia pulmonar abierta en otro. En un caso el diagnóstico se hizo por tinción gram de exudado de pústulas. En todos se instauró inicialmente tratamiento con cotrimoxazol. En un caso la evidencia de resistencia a sulfamidas obligó a cambiar a minociclina y amoxicilina y en otro se añadió cefotaxima e imipenem por recidiva precoz. Cuatro pacientes mantuvieron el tratamiento durante 1 año, sin evidencia de recurrencia. Se produjo un fallecimiento en el seguimiento posterior, por causa no relacionada.

**CONCLUSIONES:** Debemos sospechar Nocardiosis pulmonar en pacientes que se presentan con síndrome febril y dolor torácico de características pleuríticas en la fase tardía tras el TC. En ocasiones es necesario emplear técnicas agresivas, incluso la biopsia pulmonar abierta, para conseguir el aislamiento del microorganismo. Es importante realizar antibiograma para detectar los casos de reesistencia a sulfamidas. En la mayor parte de nuestros pacientes se obtuvo curación definitiva tras un año de tratamiento.

## Características y repercusión de la infección por el herpes virus varicela zoster en el trasplante cardiaco

Cabezón Ruiz, S; Cisneros, JM; Lage Galle, E; Ordóñez, A; Hinojosa, R; Morán Risco, JE; Hernández, A  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

**Introducción y objetivos** Las infecciones víricas son muy frecuentes en el trasplante cardiaco (TC), ocasionando una considerable morbimortalidad. La infección por el virus varicela zoster (VVZ) es común y se ha visto relegada por el estudio del citomegalovirus. La disponibilidad de vacuna eficaz en la prevención de esta infección hace necesario conocer más datos sobre su frecuencia y repercusión en el receptor de un TC.

**Método** Con este objetivo analizamos los casos de infección por el VVZ ocurridos en la cohorte de 175 pacientes con TC de nuestro centro entre Enero 1991 / Septiembre de 2002.

**Resultados** Ocurrieron 11 casos (hombres:90'9%, edad media: 50'3±5 años), incidencia del 6'3%. La cronología de la presentación fue: 1er semestre post-TC en 4 (36'4%), 2º semestre en 2 (18'2%) y después del primer año en 5 (45'4%). Todos seguían protocolos de inmunosupresión crónica con tripleterapia (Ciclosporina + Micofenolato + Corticoides:7, Ciclosporina + Azatioprina + Corticoides:2, Tacrolimus + Micofenolato + Corticoides:2). Rechazo en el mes previo sólo presentó un paciente en grado 3A tratado con corticoides intravenosos y anticuerpos monoclonales. Presentaron enfermedad previa por citomegalovirus 3 pacientes (27'3%, rango:7-14 meses). Se trató de una reactivación de herpes zoster en todos los casos, unimetamérico en 7 (63'6%), 6 dorsales y 1 oftálmico, y multimetamérico en 4 (36'4%), con afectación de dos metámeras contiguas en todos, en 2 cérico-dorsales y en 2 toracoabdominales. Recibieron tratamiento antibiótico todos, intravenoso (aciclovir) hospitalizado las formas multimetaméricas y oftálmica (5, 45'4%), el resto vía oral ambulatoriamente (fanciclovir:3, valaciclovir:3). Todos los pacientes curaron, sin registrarse complicaciones mayores ni recidivas, tampoco ninguno presentó neuralgia post-herpética (16'5 meses).

**Conclusiones** La infección por VVZ en el TC es frecuente, predominantemente tras los 6 primeros meses post-TC, en forma de reactivación de herpes zóster en todos y frecuentemente multimetamérica. La evolución clínica y respuesta al tratamiento son favorables. No se detecta neuralgia post-herpética.

## Estudio de la utilidad del ganciclovir oral para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus tras el trasplante cardiaco

Paniagua Martín, M.J.; Crespo Leiro, M.G.; Vázquez Rey, E.; Naya, C.; Cañizares, A.; Margusino, L.; Garrido, I.; Juffe, A.; Castro Beiras, A.  
Cardiología, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

La infección por CMV tras el trasplante cardíaco (TC) conlleva una elevada morbilidad. La AgCMV en sangre permite un diagnóstico precoz. La eficacia del ganciclovir oral (GANOR) en la prevención de la enfermedad por CMV post-TC no es bien conocida. En nuestro centro utilizamos ganciclovir iv durante 1 semana en pacientes con AgCMV (+). Desde Octubre 00 en TC asintomáticos en los que tras este Tº persiste AgCMV (+), se realiza Tº con GANOR 6 semanas (6g/día, 2 semanas y 3g/día, 1 mes).

**Objetivo** Revisar la eficacia, seguridad y tolerancia con GANOR tras el TC.

**Métodos** Se determinó AgCMV semanal durante el Tº. Se analizó eficacia (negativización AgCMV, desarrollo de ENFCMV) y tolerancia.

**Resultados** 14 TC, (12 varones, edad media 55 años) recibieron GANOR. La AgCMV basal fue en 1 paciente 80, en otro 50 y en el resto < 15 (media 4 ± 2, rango 1-14). El paciente con AgCMV basal 80 células tuvo incremento progresivo de AgCMV y desarrolló ENFCMV con sospecha clínica de resistencia al ganciclovir. El resto tuvo disminución progresiva de AgCMV hasta negativizarse en el 100% de los casos en la 5ª semana. Un paciente desarrolló ENFCMV (gastritis) 1 mes después. El resto (85,7%) permanecieron asintomáticos tras un seguimiento medio de 12 meses (rango 6-18 meses). La tolerancia fue buena en el 100%.

En nuestra experiencia el GANOR puede ser útil en la prevención de ENFCMV en pacientes con infección por CMV asintomáticos y con baja carga viral, pero no cuando la carga viral es elevada. La tolerancia es buena.

## CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A SUPERVIVENCIA MAYOR DE 10 AÑOS TRAS UN TRASPLANTE CARDIACO.

Pilar Ortiz Oficialdegui, Javier Segovia Cubero, Luis Alonso-Pulpón. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

**Objetivos:** identificar los factores asociados a una larga supervivencia tras un trasplante.

**Métodos:** Comparamos de forma retrospectiva dos cohortes de pacientes: los que han sobrevivido más de 10 años al TXC (grupo A) y aquellos pacientes que habiendo superado los 6 primeros meses (con objeto de excluir las causas de mortalidad temprana), fallecieron antes de los 10 años (grupo B).

**Resultados:** El grupo A estaba compuesto de 95 pacientes (53% de los trasplantados antes de mayo de 1992) y el B de 73. En ambos el seguimiento medio superaba 30 meses. Comparamos múltiples variables entre ambos grupos, encontrando diferencias significativas en la incidencia de los factores siguientes:

		Grupo A	Grupo B	P
Edad receptor		41±14	48±13	>0.001
Edad donante < 40		52%	31%	0.008
Tipo de TXC	Urgente	11%	22%	0.033
	Electivo	89%	78%	
Enf. Base	Dilatada	52%	30%	0.027
	Isquémica	29%	41%	
T. isquemia <240		90%	76%	0.017

**Conclusión:** Actualmente más de la mitad de los receptores alcanzan supervivencias mayores de 10 años tras un TXC. Los factores predictores de largas supervivencia (mayor de 10 años) son una menor edad del receptor, donantes menores de 40 años, realización del trasplante de forma electiva con un tiempo de isquemia menor de 4 horas y la miocardiopatía dilatada como enfermedad pretrasplante.

### Valoración farmacocinética del Micofenolato de Mofetilo en el trasplante cardiaco

Arizón del Prado, J.M (1); Aumente Rubio, M.D. (2); Cárdenas Aranzana, M. (2); López Malo de Molina, M.D.(2); López Granados, A(1); Rodríguez Esteban, M. (1); Ruiz Ortiz, M. (1); Romo Peñas, E. (1); Muñoz Carvajal, I. (3) G. (1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain. (2) Servicio de Farmacia (3) Servicio de Cirugía Cardiovascular

**Objetivo** Estudiar el comportamiento farmacocinético del micofenolato de mofetilo (MMF) en enfermos trasplantados de corazón, al objeto de determinar la mejor estrategia de monitorización y valorar si las dosis administradas proporcionan una exposición al fármaco adecuada (AUC).

**Método** Se realizaron 17 perfiles farmacocinéticos completos, AUC<sub>0-12</sub> (pre-dosis y 0.5,1,2,4,6,8 y 12 h postdosis) de 14 enfermos trasplantados de corazón con una media de edad de 51,7±14.45 años (15-68) y 68,57±10.24 Kg de peso (53,8-90). La dosis de MMF se ajustó para alcanzar niveles mínimos entre 2.5-4.5µg/ml, y permaneció estable al menos tres días antes del estudio (estado de equilibrio estacionario). Las muestras se analizaron por el inmunoensayo EMIT (Dade Behring) y el AUC<sub>0-12h</sub> se calculó mediante la regla trapezoidal.

**Resultados** La concentración máxima, C<sub>max</sub>=7.96.5µg/ml (2.6-19.2) se alcanzó 2.4 h (0.5-6), presenta un segundo pico de absorción: 7.8 h (4-12) aunque este no siempre se manifiesta. La media de AUC<sub>0-12h</sub> fue 42.54µg.h/ml (19.54-80.5.). Encontramos diferencias casi significativas (p<0.1) entre el CL/F (entre el aclaramiento y la biodisponibilidad) cuando el AUC se realizó antes de los 3 meses postrasplante que después. (39.8±25.8 vs 23.9±8.6). Basandonos en el CL, la dosis necesaria para alcanzar un AUC de 40µg.h/ml es de 1500mg/12h en fase inicial frente a 1000mg/12 posteriormente. Existe poca correlación entre C<sub>0</sub> y AUC<sub>0-12h</sub> (r<sup>2</sup>=0.5), siendo el mejor punto de muestreo la C<sub>4</sub> (r<sup>2</sup>=0.68) y C<sub>8</sub> (r<sup>2</sup>=0.67). La mejor ecuación de regresión que permite estimar la AUC<sub>0-12h</sub> es AUC= 5.23+2.6C<sub>0</sub>+ 2.31C<sub>2</sub>+ 3.75C<sub>4</sub> (r<sup>2</sup>=0.95).

**Conclusiones** El estudio farmacocinético del Micofenolato de Mofetilo es muy complejo pues pueden identificarse dos puntos de absorción. La dosis para alcanzar un nivel terapéutico depende de la fase de trasplante. La monitorización adecuada del AUC<sub>0-12</sub> es mejor definida por una ecuación de regresión que incluye C<sub>0</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>4</sub>.

### Sirolimus en trasplante cardíaco: experiencia inicial del Hospital de Bellvitge

Kaplinsky, E. (1); Manito, N. (1); Roca, J. (1); Castells, E. (2); Saura, E. (2); Nuñez, J. (1); Caldés, A. (3); Esplugas, E. (1)  
 (1) Servicio de Cardiología, Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet del Llobregat, Spain. (2) Servicio de Cirugía Cardíaca.  
 (3) Servicio de Nefrología.

**Introducción** Sirolimus (SRL) es un nuevo inmunosupresor cuyo uso en trasplante cardíaco (TC) podría atenuar la insuficiencia renal (IR) por calcineurínicos (CN) y tratar más efectivamente episodios de rechazos refractarios y la enfermedad vascular del injerto (EVI).

**Material y método** Desde Mayo 2001, se inició SRL a 17 receptores de TC para: 1- atenuar IR por CN (n:6), neurotoxicidad por CN (n:1) y pancitopenia por micofenolato (n:1). 2- EVI (n:5) 3- optimizar inmunosupresión por neo pulmonar (n: 2) 4- retrasar CN por IR postoperatoria (n: 2) y se presenta, la experiencia correspondiente al primer trimestre de uso. Las dosis medias a los 7, 15, 30 y 90 días (d) fueron respectivamente de  $1.3 \pm 1.4$ ,  $1.2 \pm 0.6$ ,  $1.7 \pm 0.9$  y  $1.7 \pm 1.3$  mg alcanzándose subsiguientes niveles plasmáticos valle de:  $6.1 \pm 6$ ,  $5.2 \pm 6$ ,  $6.6 \pm 6$  y  $7.9 \pm 8$  ng/mL. La evolución de la colesterolemia fue: basal  $4.7 \pm 1.6$ , 30d  $4.8 \pm 1.6$ , 90d  $5.3 \pm 2.5$  y los valores de creatinina plasmática, fueron: basal  $193 \pm 109$ , 15d  $161 \pm 61$ , 30d  $187 \pm 64$ , 90d  $218 \pm 94$ . Los niveles de leucocitos (10.9/L) / hemoglobina (g/l), fueron: basal  $8.51 \pm 5.41$  /  $11 \pm 1.7$ , 30d  $6.15 \pm 2.32$  /  $11 \pm 2$ , 90d  $6.60 \pm 3.71$  /  $10 \pm 1.2$ . Complicaciones: Neumonitis Intersticial: (n:1). Dermatitis: (n:3 / un abandono). Astenia (n:2 / un abandono). Hipopotasemia: (n:2). Pancitopenia (n:1). Mortalidad: 5 casos (EVI 3, sepsis 1, neumonitis intersticial 1) esta última fue vinculada a SRL. El lapso post-trasplante promedio en que se comenzó SRL fue de  $1770 \pm 1233$  d.

**Conclusiones** Se utilizó SRL siguiendo sus indicaciones más habituales aplicando una titulación progresiva sin dosis de carga y con niveles en el límite inferior terapéutico. La tolerancia fue aceptable (17% de abandono). Es necesario mayor experiencia para conclusiones más definitivas.

### Estudio de la disfunción renal tras el trasplante cardíaco. Incidencia, historia natural y factores predisponentes

Garrido Bravo, I.P.; Crespo Leiro, M.G.; Paniagua Martín, M.J.; Vazquez Rey, E.; Muñiz García, J.; Rodríguez Fernández, J.A.; Regueiro Abel, M.; Cuenca Castillo, J.; Castro Beiras, A.  
 Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña, Spain.

La disfunción renal (DR) es una complicación frecuente tras el trasplante cardíaco (TC). La naturaleza es multifactorial predominantemente secundaria a nefrotoxicidad por inmunosupresores pudiendo influir también disfunción renal previa al TC, HTA post-TC, Diabetes Mellitus (DM) pre y post-TC, etc.

**Objetivo** Estudio de la incidencia, historia natural y factores predisponentes de la DR post-TC.

**Pacientes y métodos** Estudio retrospectivo de las historias clínicas de todos los pacientes con TC que han sobrevivido 1 año.

Variabes dependientes: creatinina al mes, 6 meses, 1, 2 y 5 años; independientes: años desde el TC, DM pre-TC, DM post-TC, HTA post TC, tratamiento farmacológico (diltiacem, amlodipino, IECAS, ARA II, diuréticos) y nº de fármacos para control HTA.

**Resultados** De los 260 pacientes seleccionados se obtuvo creatinina al mes en 260, a 6 meses en 260, 1 año en 256, a 2 años 222 y a 5 años 114. Se considero DR leve creatinina entre 1.5-2.5 mg/dL, moderada >2.5 mg/dL y severa a aquella que preciso diálisis o trasplante renal.

La incidencia y severidad de DR es: al mes: 17.3% leve, 1.9% moderada, 0% severa; a 6 meses: 30% leve, 1.2% moderada, 0% severa; a 1 año 33.6% leve, 1.1% moderada, 0.4% severa; a 2 años: 39.6% leve, 0.9% moderada, 0.9% severa y a 5 años: 43.9% leve, 1.8% moderada, 0% severa.

No se objetivaron diferencias significativas al año entre pacientes con y sin DR en: DM pre y post-TC, HTA post-TC, tipo y nº de fármacos antihipertensivos utilizados (excepto diuréticos, mas usados en los pacientes con DR).

**Conclusiones** La incidencia de DR post-TC es del 35,1% al año y del 45,7% a los 5 años, siendo mayormente leve y, de forma excepcional, grave. La DR aumenta con los años de seguimiento, siendo ésta de etiología multifactorial sin poder

### Pleomorfismo de los síndrome linfoproliferativos tras trasplante cardíaco

J. Roberto Pereira, Javier Segovia, Beatriz Fuertes, José A. Fernández, J. Manuel Escudier, Clara Salas, Luis A. Pulpón. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**OBJETIVO:** Conocer la forma de presentación, tratamiento y evolución de los síndromes linfoproliferativos tras el trasplante cardíaco (SLPTC) en nuestro centro.

**MÉTODOS Y RESULTADOS:** De los 560 TC realizados entre 1984 y 2002, seis (1%) pacientes presentaron SLPTC, 5 de forma no habitual (tabla)

Edad	Meses postTC	Localización	VEB	Célula Neoplásica	Tratamiento	Meses seguimiento	Evolución
50	13	Cerebral	+	B	G+Q+RT	11	Buena
67	48	Subcutaneo periumbilical	+	B	R. IS,G,Ex	4	Infiltrac. suprarrenal Éxito
20	4	Adenoides	+	B	Ex,G, R. IS	28	Éxito (rech. agudo)
56	121	Sangre, m.ósea	+	T	G, OKT3	22	Buena
48	84	Gástrico	-	Plasmática	Interferón R. IS	5	Éxito (rechazo agudo)
65	3	Mediast,bazo Médula ósea (autopsia)	-	Plasmática	-	-	Aspergilosis invasiva. Éxito

Ex:exéresis, G:ganciclovir, IS: Inmunosupresión, Q: quimioterapia, R.: reducción, RT: radioterapia.

**CONCLUSIONES:** Los SLPTC pueden presentarse en localizaciones inusuales, y precisan un manejo terapéutico no convencional.

### CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDÍACO.

Almenar L, Arnau MA, González F, Martín J, Martínez-Dolz L, Rueda J, Osa A, Palencia MA. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Objetivo:** Analizar la calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (TC) y relacionar su sensación de bienestar con algunos parámetros médicos y socio-laborales.

**Material y método:** 90 pacientes seleccionados de forma aleatoria de nuestra base de datos de pacientes trasplantados a los que se realizó de forma telefónica el test de calidad de vida Hospitality and Depression Scale. Consta de 14 preguntas (puntuación de 1 a 4) que dan lugar a una suma total entre 14 y 56 puntos según la sensación de bienestar sea muy mala o excelente. Las preguntas hacen referencia a las ganas de vivir, preocupaciones, optimismo y apetencia por las cosas sencillas de la vida. *Variables analizadas:* Edad en el momento de la encuesta, sexo, nivel de estudios, lugar de residencia, situación laboral, cirugía previa al trasplante y causa del mismo.

**Resultados:** Edad: 55±13 años. 86% varones. Tiempo desde el TC: 52±33 meses. Motivo TC: Cardiopatía isquémica: 41%, miocardiopatía dilatada idiopática: 47%. El nivel de estudios suele ser medio (61%) con residencia habitual en la ciudad (58%) siendo alto el porcentaje de pacientes jubilados (82%). La puntuación total media del test de calidad de vida fue de 50±5 (rango 33-56). La calidad de vida no se relacionó con ninguna variable analizada, ni siquiera con el tiempo desde el TC, si bien la mejor calidad de vida se constató en los pacientes más jóvenes (puntuación entre 46-56, edad: 54±14 años vs puntuación entre 38-45, edad: 59±7 años; p=0.06).

**Conclusiones.** 1.-Los pacientes que sobreviven al TC presentan por lo general una buena sensación subjetiva. 2.-Los pacientes con mejor calidad de vida son los más jóvenes. 3.-Este estado de bienestar no depende del resto de variables estudiadas.

### Farmacocinética del tacrolimus en enfermos trasplantados de corazón. Nuevas estrategias de monitorización

Aumente Rubio, M.D. (2); Arizón del Prado, J.M. (1); López Malo de Molina, M.D. (2); Cárdenas Aranzana, M. (2); López Granados, A. (1); Rodríguez Esteban, M. (1); Mesa Rubio, D. (1); Romo Peñas, E. (1); Segura Saint-Gerons, C. (1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain. (2) Servicio de Farmacia. (3) Servicio de Cirugía Cardiovascular.

**Objetivo** Estudiar la farmacocinética del tacrolimus en pacientes trasplantados de corazón con objeto de determinar la mejor estrategia de monitorización.

**Método** Se realizaron 25 perfiles farmacocinéticos completos de 22 enfermos (14 hombres y 8 mujeres) trasplantados de corazón (<1 año post-trasplante) en tratamiento con corticoides, azatioprina/micofenolato de mofetilo y tacrolimus. La edad media fue  $55 \pm 8$  años (36-64 años) y el peso  $70.19 \pm 15.5$  kg (50-111 kg). La extracción de muestras se realizó antes de la dosis matutina de tacrolimus y 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después; la dosis permaneció estable al menos tres días antes del estudio (estado de equilibrio estacionario). Las muestras se analizaron por ensayo inmunoquímico de micropartículas MEIA y se calculó el AUC<sub>0-12h</sub> mediante la regla trapezoidal. También se calculó un AUC<sub>0-4h</sub> extrapolada como la suma del AUC<sub>0-4h</sub> y el área del triángulo formado por C<sub>4</sub> y C<sub>12</sub>, utilizando como C<sub>12</sub> el nivel pre-dosis matutino.

**Resultados** La concentración máxima ( $C_{max} = 30.5 \pm 13.8$  ng/ml) se alcanzó  $2.05 \pm 0.95$  h después de la dosis. La media de AUC<sub>0-12h</sub> y AUC<sub>0-4h</sub> fue  $236.3 \pm 88.6$  ng.h/ml y  $95.5 \pm 40.8$  respectivamente (n=25). AUC<sub>0-4h</sub> representa el 60% de AUC<sub>0-12h</sub>, siendo el AUC<sub>0-4h</sub> extrapolada el mejor predictor de AUC<sub>0-12h</sub> ( $r^2 = 0.97$ ), y por tanto de la exposición sistémica al fármaco, no existiendo diferencias significativas entre ambas áreas ( $236.6 \pm 88.6$  vs  $240.3 \pm 91.4$  ng.h/ml). Aunque la concentración mínima en sangre, pre-dosis matutina ( $C_{min} = 14.8 \pm 5.7$  ng/ml), no presenta una mala correlación con el AUC<sub>0-12h</sub>, ( $r^2 = 0.79$ ) la mejor correlación a nivel individual fue con la C<sub>4</sub> ( $r^2 = 0.90$ ).

**Conclusión** La  $C_{min}$  presenta una buena correlación con el AUC de tacrolimus, y por tanto con la exposición sistémica al fármaco, aunque la mejor estrategia de monitorización es la obtención del AUC<sub>0-4h</sub> extrapolada, que podría ser una alternativa eficaz en enfermos con  $C_{min}$  terapéuticos y una respuesta inadecuada al tratamiento.

### P190

Valor de la disfunción endotelial periférica para predecir la vasculopatía del injerto.

A Cuppoletti, J Magriñá, A Muxi, M Sitges, J Orus, F Perez Villa, E Roig.

Con el fin de evaluar el grado de disfunción endotelial (DE), mediante técnicas no invasivas, en pacientes (Pts) con trasplante cardíaco (TC), se estudiaron 11 Pts (8 hombres y 3 mujeres, edad media  $54 \pm 8$  años). Se analizó la función endotelial mediante la valoración de la respuesta a la hiperemia reactiva mediante eco-Doppler de la arteria humeral. Además se realizó gammagrafía cardíaca (GC) de perfusión con Dobutamina al primer y sexto mes post-TC, así como coronariografía al primer mes.

Se observó DE en el primer estudio de la arteria humeral en 9 (82%) de los 11 Pts estudiados ( $-0.1 \pm 2.1\%$  vs  $5.1 \pm 2.2\%$ ,  $p = 0.01$ ), mientras que la vasodilatación no endotelio dependiente estaba conservada ( $13.7 \pm 10\%$  vs  $11.6 \pm 6\%$ , NS). De los 2 pacientes sin DE, uno de ellos pasó a presentarla en el estudio del sexto mes. La DE persistía a los 6 meses ( $-0.1 \pm 2.1\%$  vs  $0.3 \pm 1.6\%$ , NS) en todos los Pts con DE inicial. Los hallazgos de la GC no se correlacionaron con el grado de DE al mes ni a los 6 meses. La GC fue patológica en 2 de los 11 Pts estudiados, uno de ellos presentaba DE severa tanto al mes como a los 6 meses. Todos los Pts tenían coronariografía normal al mes.

**Conclusiones:** Un alto porcentaje de Pts presenta DE inicial que persiste a los 6 meses. En esta población el grado de DE no se correlacionó con los hallazgos de la GC. Un mayor número de Pts y un seguimiento más prolongado al año son necesarios para ver si la DE periférica permite predecir la vasculopatía del injerto.

## Resultados del trasplante cardíaco en Cataluña (1984-2001)

Bosch, A(1); Clèries, M(1); Manito, N(2); Padró, JM(3); Roig, E(4); Vela, E(1)

(1) Organització Catalana de Trasplantaments, Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain. (2) H. de Bellvitge (3) H. Santa Creu i Sant Pau (4) H. Clínic

**Objetivo** Describir la distribución territorial y los principales resultados de los trasplantes cardíacos (TC) realizados en Cataluña durante el período 1984-2001.

**Pacientes y métodos** Los datos proceden del Registro de trasplante cardíaco de Cataluña. Se analizan los primeros TC (N=552). Las tasas de incidencia acumulada de TC se han estandarizado por el método indirecto y se expresan por millón de población (pmp).

**Resultados** En Cataluña, desde el año 1984 hasta el 2001, se han hecho 562 TC en 552 pacientes (el 79,8% son hombres). La media de edad global es de 49,5 años (rango: 6-69 años). Las indicaciones más frecuentes son la cardiopatía dilatada (48%) y la isquémica (37,5%). La incidencia acumulada de TC en Cataluña (1984-2000) es de 73,9 pmp. Se observan diferencias importantes entre regiones sanitarias: Lleida (45,5 pmp), Tortosa (30,2 pmp), Barcelona Ciutat (84 pmp) y Girona (85,1 pmp), por ejemplo. Los resultados de los TC en cuanto a la supervivencia son comparables a los de otras series de TC (ver tabla).

**Conclusiones** La supervivencia de los pacientes que han recibido un TC en Cataluña ha mejorado considerablemente en los últimos años, situándose entre las mejores de los países de nuestro entorno. Apesar de estos resultados, sería conveniente actuar sobre las causas que originan las diferencias territoriales observadas en las tasas de TC.

Supervivencia para distintos registros

Supervivencia	Cataluña (97-00)	Cataluña (84-00)	España (84-00)	Europa (97-00)	USA (97-00)	ISHLT (97-00)
1r año	82%	74%	75%	78%	85%	83%
3r año	80%	70%	67%	73%	78%	76%

## Fenomenos inflamatorios en la insuficiencia cardíaca terminal pretrasplante

Martin Pastor, J(1); Almenar Bonet, L(1); Reganon Salvador, R(2); Vila Liente, V(2); Aznar Lucea, J(3); Osa Asensi, J(1); Martinez Dolz, L(1); Martinez Sales, V(2); Gonzalez Llopis, F(1); Ten Morro, F(1); Osa Saez, A(1); Arnau Vives, M(1); Sancho-Tello, C.(1).

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Centro Investigacion La Fe (3) Departamento de Biopatología Clínica

**Introducción** La activación hormonal e inflamatoria desarrolla un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca terminal (ICT). El objetivo de este estudio ha sido comparar los niveles de diversos marcadores inflamatorios y neurohumorales entre pacientes con ICT en estudio pretrasplante cardíaco y un grupo control, con la intención de ver si alguno de estos parámetros puede ser útil a la hora de indicar el trasplante.

**Material y método** Se han estudiado de forma prospectiva 29 pacientes con ICT en estudio pretrasplante cardíaco. En un 50% la causa fue isquémica. El grupo control 65 pacientes. Se determinó la troponina T (TnT), el péptido natriurético cerebral (BNP), fibrinógeno proteico y funcional (FgP, FgF), ác. Siálico (TSA), fragmento protrombina 1+2 (F1-2), factor de crecimiento endotelial (VEGF), inhibidor del factor tisular (TFPI), la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT).

**Resultados** Encontramos diferencias significativas de PCR ( $p < 0.05$ ), de FgP, FgF y VEGF ( $p < 0.001$ ) y de BNP, TSA y TNF ( $p < 0.001$ ) en los pacientes con ICT.

**Conclusiones** Encontramos una concentración significativamente aumentada de varios mediadores inflamatorios y humorales en pacientes con ICT.

Estos resultados iniciales sugieren el importante papel de las citoquinas inflamatorias y factores relacionados con las citoquinas en la fisiopatología de la IC.

## Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en una población ambulatoria de pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco

Villa, M (1); Lage, E(1); Quintana, E (2); Cabezón, S (1); Morán, JE(1); Martínez, A(1); Carmona, C (2); Capote, F (2); Ordóñez, A(3); Cisneros, JM (4).

(1) Cardiología. (2) Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. (3) Cirugía Cardiovascular.

(4) Enfermedades Infecciosas, HUV Rocío, Sevilla, Spain.

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS), especialmente del tipo de apneas centrales, son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y agravan el pronóstico de estos enfermos. Su prevalencia en este grupo oscila entre el 30 y el 45%.

**Objetivos** Conocer la prevalencia de TRS en una población ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardíaca severa, en lista de espera de trasplante cardíaco.

**Material y métodos** Se estudiaron 14 pacientes incluidos en lista de espera en una situación clínica estable y con tratamiento farmacológico optimizado. Se realizaron dos cuestionarios de calidad de vida (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire- FOSQ, y Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire-MLHFQ) y un test de esfuerzo adaptado (shuttle walking test-SWT). Todos los pacientes se sometieron a una polisomnografía convencional nocturna: la presencia de TRS se definió cuando el índice de apnea-hipopnea (IAH) era igual o superior a 10.

**Resultados** La edad de todos los pacientes fue inferior a 60 años. El seguimiento medio hasta la aparición de eventos (trasplante o exitus en LE) fue de 248.5 días. 3 de los 14 enfermos (21.42%) presentaron un IAH > de 10. Los pacientes con TRS tenían una fracción de eyección similar al resto del grupo (26.3 (7 vs 27.1 (12.1), peor calidad de vida, peor tolerancia al ejercicio (SWT: 130 (30 vs 495 (339 m) y menor edad. 6 pacientes de la serie se trasplantaron sin complicaciones (2 con TRS); hubo 3 exitus, uno intraoperatorio y dos en el postoperatorio inmediato; 5 pacientes permanecen en LE (1 con TRS).

**Conclusiones** La prevalencia de TRS en pacientes pretrasplante cardíaco es menor a la esperada. La edad de estos pacientes, inferior a 60 años, puede influir en los resultados. La presencia de TRS sería un marcador de gravedad añadido que ayudaría en la

## INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON SHOCK IRREVERSIBLE. TRATAMIENTO CON ASISTENCIA CIRCULATORIA Y TRASPLANTE.

E.Castells, E.Saura, A.Miralles, JM.Calbet, N.Manito, MC.Octavio de Toledo, C.Fontanillas, M.Benito, J.Granados, JM.Rabasa, A.Mmayosky, J.Roca, C.Rullan. y F.Worner.  
Servicios de Cirugía Cardíaca, Anestesia y Cardiología.

**Introducción** : La mortalidad del shock cardiogénico postinfarto agudo de miocardio sigue siendo muy elevada. Los nuevos tratamientos como la trombolisis, angioplastia primaria o secundaria y la revascularización quirúrgica han conseguido disminuirla, pero cuando todo esto falla la mortalidad es inevitable.

**Objetivo**: Estudiar las posibilidades de la asistencia mecánica circulatoria o el trasplante cuando han fallado los tratamientos anteriormente citados.

**Material y Método**: Hemos utilizado el sistema ventricular pulsátil Abiomed en 11 pacientes con shock cardiogénico irreversible post-infarto agudo. Sus edades estaban comprendidas entre 35 y 60 años (media de 52) 2 eran mujeres. Se empleó univentricular izquierda en 7 y biventricular en 4. Con una duración media de 5 días (entre uno y once días).

**Resultados**: 3 fallecieron durante la asistencia, 1 pudo ser desconectado con supervivencia y 7 fueron trasplantados con 6 supervivencias. En total sobrevivieron 7 pacientes (64%). De los 4 pacientes fallecieron (36%): 2 fueron por accidentes vasculocerebrales, 1 por fallo multiorgánico y 1 por sepsis postrasplante.

**Conclusiones**: Cuando el Shock cardiogénico postinfarto agudo de miocardio se han agotado todas las posibilidades terapéuticas, todavía cabe la utilización en un grupo seleccionado de pacientes, potenciales candidatos al trasplante cardíaco, del uso de la asistencia mecánica circulatoria como puente al mismo. En estos casos la supervivencia final (64%) puede considerarse muy satisfactoria pese a su complejidad técnica. Los resultados están mejorando.



### Asistencia Mecánica Circulatoria: nuestra Experiencia con el Sistema Abiomed

E.Saura, E.Castells, A.Mirallas, JM.Calbet, MC.Octavio de Toledo, C.Fontanillas, M.Benito, J.Granados, A.Mayoksy, N.Manito, J.Rabasa, J.Roca, y C.Rullan. Servicios de Cirugía Cardíaca, Anestesiología y Cardiología. Hospital de Bellvitge

La asistencia circulatoria (AS) es una de las opciones terapéuticas actuales en el tratamiento del Shock cardiogénico (SC). Dentro de los distintos mecanismos utilizables el sistema Abiomed destaca por su sencillez aunque tiene una limitación incuestionable en cuanto a tiempo de utilización.

Desde noviembre de 1992, hasta agosto del 2002, se ha utilizado en 36 pacientes que presentaban SC refractario al tratamiento médico convencional. La edad media era de 44 años (71-15) y 32 eran hombres y 4 mujeres. La duración media de la aplicación fue de 7 días (1-29). Se utilizó en 11 pacientes con SC en la fase aguda del infarto 8 univentriculares, y 3 biventricular. La media fue de 5 días (1-11). En un paciente se retiró por recuperarse del SC. 7 enfermos fueron trasplantados y de ellos 1 falleció por sepsis. Tres pacientes fallecieron antes del trasplante, 2 por daño cerebral irreversible y 1 por fallo multiorgánico. La supervivencia fue del 66.6%. En 13 enfermos se implantó AS por SC postcardiotomía (11 univentricular, 2 biventricular). La duración media fue de 6 días (1-9). A 5 pacientes les pudo ser retirada la AS falleciendo 2 tardíamente por sepsis. 2 fueron trasplantados siendo uno éxitus por la misma causa. 6 enfermos fallecieron, 3 en fallo multiorgánico 1 por daño cerebral y otro por sepsis. La supervivencia fue del 30.8%.

Se utilizó en 8 pacientes con SC por miocardiopatía terminal (8 biventriculares), la duración media fue de 12 días (1-29) todos fueron trasplantados y 3 fallecieron por fallo primario del injerto y otro por sepsis, la supervivencia fue del 50%. Se implantó en 4 casos por SC por fallo primario del injerto (1 univentricular y 3 biventriculares), la duración media es de 7 días (1-16) y 3 pacientes fallecieron. 2 por daño cerebral. 1 por sepsis y el otro fue trasplantado. La supervivencia fue del 44.4% muy satisfactoria si pensamos que sin la aplicación de la AS la mortalidad esperada es del 100%.

Conclusiones: La AS es un recurso terapéutico importante tanto como puente al trasplante, como soporte circulatorio que permite la recuperación del miocardio.

### La tuberculosis en los pacientes receptores de trasplantes comparados con la población general. Estudio de casos y controles

Benito Hernández, N. (1); García Vázquez, E. (1); Horcajada, JP. (1); Martínez, JA. (1); González, J. (2); Oppenheimer, F. (3); Rimola, A. (4); Rovira, M. (5); Roig, E. (6); Rivas, P. (1); Moreno Camacho, A. (1).

(1) Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Microbiología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

(3) Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (4) Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

**Objetivos** Analizar diferencias en la clínica, diagnóstico y pronóstico de la tuberculosis (TBC) en receptores de trasplante (RT) comparados con la población general (PG)

**Métodos** Estudio de casos y controles. Casos: RT que desarrollaron TBC entre 1991-2002. Controles: cuatro por caso, emparejados por sexo y edad; se eligieron entre los pacientes no VIH que desarrollaron TBC en el mismo periodo. Se compararon proporciones mediante la prueba de Mantel-Haenszel y medias con la de Wilcoxon.

**Resultados** 22 RT desarrollaron TBC: 5 receptores de progenitores hematopoyéticos y 17 de órganos sólidos (10 de riñón, 4 de riñón y páncreas, 2 hepáticos y 1 cardíaco). La TBC fue extrapulmonar o diseminada en 10/22 casos (45%) y 11/88 controles (13%) (OR 8,3; IC 95% 2,3-29,7). No hubo diferencias en el tiempo desde el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de TBC entre casos y controles (68 versus 99 días;  $p=0,287$ ). El tiempo entre la sospecha clínica de TBC y el diagnóstico definitivo fue mayor en los casos (24 días) que en los controles (12) ( $p<0,01$ ). Se requirieron procedimientos invasivos para el diagnóstico en 12 casos/22 (55%) y en 16 controles/88 (18%) (OR=6,3; IC 95% 2,1-19,1). El diagnóstico de TBC se hizo en la autopsia en 2 casos (9%), y en ningún control ( $p<0,01$ ). Desarrollaron hepatotoxicidad asociada al tratamiento el 27% de los casos y el 12% de los controles ( $p=0,096$ ). La mortalidad atribuible a TBC fue de 18% en los casos y 4% en los controles (OR=5,3; IC 95% 1,2-23,8).

**Conclusiones** Las formas extrapulmonar y diseminada de TBC son más frecuentes en RT que en la PG. El diagnóstico definitivo de TBC requiere más tiempo y la realización de pruebas invasivas con mayor frecuencia en los RT. La mortalidad relacionada con la TBC es mayor en RT que en la PG.

## Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis quística: doce años de experiencia en el Hospital Universitario La Fe de Valencia

Solé, A. (1); Torres, J. (1); Morales, P. (1); Gaspar, M. (1); Morant, P. (2).

(1) Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Sección de Rehabilitación Respiratoria, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Hemos analizado los resultados del trasplante pulmonar (TxP) en pacientes con fibrosis quística (FQ) mediante el estudio retrospectivo de todos los TxP por FQ en nuestro centro. Período analizado: Febrero 1990- Diciembre 2001. Se ha evaluado el sexo, la edad al trasplante, las causas de mortalidad, la supervivencia, el estado funcional medido como grado de bronquiolitis obliterante (BOS), las infecciones tanto víricas como las producidas por gérmenes multirresistentes, hongos y micobacterias y los procesos linfoproliferativos. Hemos empleado estadística descriptiva y Kaplan Meier para la supervivencia.

**RESULTADOS:** Sobre un total de 200 trasplantes realizados hasta Diciembre del 2001, 45 casos (22,5%) lo fueron por FQ, 25 hombres y 20 mujeres, edad media 20.0 años  $\pm$  7.8 años (9 a 56 años). A todos se les efectuó un trasplante bipulmonar secuencial, y la mayoría recibieron triple inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y prednisona. La mortalidad global fue de 12 pacientes (26.7%). 4 murieron en el postoperatorio inmediato (33%), y 6 en los primeros seis meses postrasplante (66%); los dos restantes en un tiempo superior a los seis meses llegando hasta los 57 meses postrasplante. Las causas de muerte fueron por problemas perioperatorios en el 50% de los casos, rechazo crónico e infecciones concomitantes en el resto, salvo un caso por proceso linfoproliferativo a los 45 meses del trasplante. Nuestra supervivencia es de un 81.7% al año, un 76.2% a los 3, y 65,9% a los 5 años, con una supervivencia media de 6.39 años (5.26-7.53). La presencia de rechazo crónico es baja así 24 pacientes presentan grado 0 (75%), 4 grado 1 (12.5%), 1 grado 2 (3.12%), y 3 grado 3 (9.37%). Las infecciones por citomegalovirus fueron frecuentes 81.8%. Los gérmenes multiresistentes supusieron un 59% de las infecciones bacterianas. Aislamientos fúngicos ocurrieron en 36 pacientes. Se han registrado 3 casos de tuberculosis (*M. tuberculosis*) y 2 de trastornos linfoproliferativos.

Concluimos que en nuestra serie no solo hay una buena supervivencia sino que además los supervivientes presentan una buena situación funcional respiratoria. Apesar del alto porcentaje de infecciones bacterianas y fúngicas, los gérmenes multirresistentes no plantearon una gran morbimortalidad ni tampoco los hongos.

## Trasplante cardiopulmonar: experiencia del grupo de trasplante pulmonar del Hospital Universitario La Fe de Valencia

Morales, P. (1); Almenar, L. (2); Torres, J. (1); Solé, A. (1); Calvo, V. (3)

(1) Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. (3) Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

El trasplante cardiopulmonar (Tx CP) representa una alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad pulmonar terminal y cardiopatía asociada o a la inversa. Presentamos nuestra experiencia y resultados en este tipo de trasplante.

**Metodología** Período analizado: 13 Febrero 1990-15 Octubre 2002. Parámetros recogidos: Numero de procedimientos y porcentaje respecto al global de trasplantes (Tx) pulmonar, distribución por edad, sexo, indicación clínica, tiempo promedio en lista de espera de Tx, antecedentes, inmunosupresión y evolución clínica posterior.

**Resultados** Tx CP 18/220 (8,2%), 11 hombres y 7 mujeres, edad media  $\pm$  de: 38  $\pm$  11 años (13 a 54), Indicación clínica: 2 miocardiopatía, 1 cardiopatía tipo troncus, 1 fibrosis pulmonar post radioterapia e HP2<sup>a</sup>, 2 bronquiectasias e HP 2<sup>a</sup>, 3 EPOC e HP2<sup>a</sup>, 4 síndrome de Eisenmenger, 5 HP 1<sup>a</sup> y mala función ventricular dcha (2) e izda. (2), tiempo promedio en lista 138 días (48 a 445 días). Seis pacientes llevaron anticoagulación previa con dicumarínicos (2 con fraxiparina). Ninguno cirugía previa, 1 ventilación mecánica. La técnica quirúrgica ha sido la misma en todos los casos. La terapia de inducción aplicada fue: OKT3 en los 4 primeros pacientes, ATGAM en los dos siguientes. No se ha empleado ningún otro fármaco en los 7 restantes. El esquema inmunosupresor utilizado ha sido: ciclosporina, azatioprina y prednisona en 12 y ciclosporina, micofenolato y prednisona en 1. Seguimiento posterior: 11 exitus (61%), 7 supervivientes (39%). La mortalidad ha sido precoz en 3 casos (23,1%) frente a la mortalidad precoz en el TxP (10,6%) y TxC (11%): el promedio de supervivencia osciló entre 1 días a 104 días. Las diferentes causas de exitus han sido: Perioperatorio en 2, infección por CMV y perforación aórtica fúngica en 1, sepsis y fracaso multiorgánico en 5, shock hemorrágico en 2, accidente vascular cerebral en 1. En 4 pacientes hubo dehiscencia de la sutura traqueal. El seguimiento de los 6 pacientes vivos oscila entre 6 días a 154 meses. La exploración funcional respiratoria es normal en 4 de ellos, en 2 hay una obstrucción ventilatoria grave estable secundaria a un rechazo crónico y en 1 restricción ventilatoria. No se ha detectado rechazo del injerto cardiaco.

**En conclusión** 1. El trasplante cardiopulmonar presenta una mayor morbimortalidad precoz de causa pulmonar. 2. Aún cuando es una indicación cada vez menos frecuente debe tenerse presente. 3. Es fundamental una cuidadosa selección del

## Lung transplantation in patients with X-Linked agammaglobulinemia

Morales, P. (1); Moreno, I. (2); Hernández, D. (3); Vicente, R. (2); Solé, A. (1).

(1) Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (2) Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Fe, Valencia. (3) Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

X linked agammaglobulinaemia (XLA) is a genetic disorder due to a mutation on the X chromosome affecting the btk gene involved in B cell maturation. In the complete form of XLA, all immunoglobulins and B cells are absent or show very low levels, while T and NK cell numbers and function are normal. Presentation is usually in early childhood with recurrent infections of lungs and upper airways leading to bronchiectasis and chronic sinus damage. Treatment with intravenous immunoglobulins (IVIG) at doses of 200-600 mg/kg/month given at 2-3 week intervals prevents the development of lung damage.

We report the first two cases of double lung transplantation (Tx) in patients with XLA. Both patients developed bronchiectasis and endstage lung disease despite early start of IVIG. Before transplantation, patients received IVIG replacement therapy (Flebogamma(r); Instituto Grifols, Barcelona, Spain). After transplantation, IVIG was administered every 48 hours for the first 10 days and then tapered slowly in the following weeks until returning to the 3 weeks' schedule.

Patients were followed for 8 and 3 months respectively, and none of them developed infections. Lung function is currently normal in the first case and shows a restrictive pattern in the second one.

**Conclusions** 1. Regular administration of IVIG helps overcome the high risk of infection due to the severe immunodeficiency of the patients and the intensive anti rejection immunosuppressive therapy.

2. Trough IgG levels should be monitored regularly after transplantation in these cases.

3. Lung transplantation is a therapeutic option in patients with XLA and endstage lung disease.

## ¿Las características del donante tienen efecto sobre la función temprana del injerto pulmonar?

Ibañez Rodríguez, A.M. (1); Rabanal Llevot, J.M. (1); Mons Lera, R. (2); Ortega Morales, J. (2); Zurbano Goñi, F. (3).

(1) Anestesiología-Reanimación, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. (2) Cirugía Torácica. (3) Neumología.

**Objetivos** Evaluar si las características del donante afectan a la función temprana del injerto pulmonar.

**Métodos** Se estudiaron 40 Tx pulmonares registrando PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a la llegada a UCI (t1) a las 12 (t2) y a las 24 horas (t3) postx.

Se analizaron los datos de sus donantes: edad, sexo, causa de muerte, tiempo de intubación, y valor del cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> previo

a extracción pulmonar. Se analizaron los datos buscando correlación entre características de los donantes y la función temprana del injerto.

**Resultados** Los donantes presentaron una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> previa a la extracción de 456±75, edad de 35.4±12.7, sexo 26 varones y

13 mujeres, tiempo de intubación 60.2±56.6, causa muerte (18 TCE, 18 hemorragia cerebral, 1 anoxia cerebral, 2 otras). El análisis de correlación fue: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> del donante vs receptor en t1 (r<sup>2</sup>=0.30), en t2 (r<sup>2</sup>=0.14), en t3 (r<sup>2</sup>=0.15); edad donante vs PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> receptor en t1 (r<sup>2</sup>=0.9), en t2 (r<sup>2</sup>=0.15), en t3 (r<sup>2</sup>=0.1); tiempo de IOT vs PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> receptor en t1 (r<sup>2</sup>=0.14), en

t2 (r<sup>2</sup>=0.43), en t3 (r<sup>2</sup>=0.39).

**Conclusiones** Los valores del PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> si > de 350, la edad, sexo, causa de muerte y tiempo de intubación no parecen afectar

a la función temprana del injerto pulmonar.

## Niveles de ciclosporinemia (C0 y C2) en pacientes trasplantados de pulmón con infección por CMV

Monforte Torres, V. (1); Bullich, S. (2); Pou, L. (3); Bravo Masgoret, C. (4); Lopez, R. (5); Roman Broto, A. (6).

(1) Servei de Pneumologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (2) Laboratorios Clínicos, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (3) Laboratorios Clínicos, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (4) Servei de Pneumologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (5) Laboratorios Clínicos, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. (6) Servei de Pneumologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

**Objetivos** Determinar si los niveles de ciclosporinemia a las 2 h post dosis (C2) y pre dosis (C0) son superiores en pacientes con infección por CMV.

**Material y métodos** Se determinó CO y C2 en 13 episodios de infección por CMV consecutivas en 9 pacientes diferentes (r: 1-4 episodio/paciente). El tiempo medio transcurrido entre infección y trasplante fue de 119 días (r: 42-251). Como grupo control se realizaron 21 determinaciones en 11 pacientes sin infección por CMV, elegidos al azar y con menos de 1 año de evolución desde el trasplante. No había diferencias significativas en edad, tiempo desde el trasplante, tipo de inmunosupresión y profilaxis para CMV entre los dos grupos.

### Resultados

1) Tabla

2) Once de los 13 episodios de CMV (84%) tenían C2 >1200 ng/ml y ninguno una C2 <1000 ng/ml. Once de los 13 episodios de CMV (84%) tenían una C0 >220 ng/ml y ninguno C0 <200 ng/ml. En el grupo control 19/21 (42%) y 7/21 (33%) tenían una C2 >1200 y C0 > 220 respectivamente (p < 0,05 por test de Fisher).

3) CO y C2 correlacionan con  $V = 5,8$  (p > 0.05, test de Spearman) en los episodios de CMV.

**Conclusiones** La ciclosporinemia es más alta en los pacientes que realizan infección por CMV, tanto C0 como C2. Parecen haber niveles de C0 y C2 por debajo de los cuales la infección por CMV parece poco probable. Dado que C0 no es un predictor fuerte de C2, la determinación de C2 puede ser útil en pacientes con CMV y C0 no elevada.

## Drenaje venoso sistémico versus drenaje venoso portal en un modelo experimental de alotrasplante pancreático en cerdo

Novas Castro, S; Aguirrezabalaga Gonzalez, J; Gomez Gutierrez, M; Lopez Pelaez, E; Centeno Cortés, A; García Buitrón, J; Gonzalez Martín, M.

Cirugía experimental, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

**Introducción** El trasplante pancreático es el único tratamiento curativo de la diabetes insulino dependiente. La técnica más usada es la derivación de la secreción pancreática exocrina a intestino y el drenaje venoso sistémico. Sin embargo, estos conceptos técnicos están en discusión.

**Objetivo** En nuestra unidad hemos desarrollado un estudio comparativo de alotrasplante de páncreas en cerdos valorando la técnica clásica (deriv. sistémica) con la técnica de la derivación portal. El objetivo es valorar la insulinemia y las glucemias en tests de sobrecarga oral de glucosa.

**Material y método** El animal utilizado es el cerdo (Large-white). Se han utilizado 20 animales (10 donantes y 10 receptores). El peso oscila entre 7-15 Kg. La técnica de extracción 'en bloque' (Nakazato). La separación del injerto se hace en la cirugía de banco. En ambos grupos, portal y sistémico se anastomosa el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior en un patch único aprovechando el injerto aortoiliaco del animal. La anastomosis venosa en el sistémico se realiza en la vena cava del receptor. En el portal, se realiza en la vena porta del receptor. El drenaje exocrino en ambos es intestinal (laterolateral). Se realizan analíticas 7 días antes y el día anterior al trasplante y tests de sobrecarga de glucosa (400mg/Kg). La inducción de la diabetes es farmacológica (estreptozotocina 150mg /Kg siete días antes de la intervención). La inmunosupresión utilizada (ciclosporina 10 mg/Kg, azatioprina 5 mg/Kg y prednisona 2 mg/Kg).

**Resultados** La técnica portal es más fisiológica, ya que presenta niveles de insulinemias más bajas en los tests de sobrecarga de glucosa que la derivación sistémica. En el grupo sistémico hay tendencia a la hipoglucemia más marcada en el final del test a los 120 minutos a diferencia de la derivación portal que consigue normoglucemias más estables.

## Simultaneous pancreas-kidney transplantation: results of the first fifteen cases from the single active program in Portugal

Martins, L; Henriques, A; Dias, L; Ventura, A; Branco, A; Seca, R; Oliveira, F; Dores, J; Bacelar, C; Almeida, R; Teixeira, M; Sarmiento, A; Pereira, M.

Transplantation, Hospital Santo Antonio, Porto, Portugal.

Simultaneous Pancreas-Kidney transplantation (SPKT) remains the best treatment for type I diabetic patients (pts) with chronic renal failure. We started our program in 02/05/2000 and made the 15th SPKT the last 15/09/2002. All pts have already been discharged. SPKT technique: whole pancreas, enteric exocrine diversion, iliac vessels for supply and drainage. Immunosuppression is quadruple (ATG, tacrolimus, MMF and steroids). Two pts were converted from MMF to sirolimus, due to digestive intolerance. Besides infection prophylaxis, we do thrombosis prophylaxis with aspirin and fraxiparin.

The mean age of the pts was  $31.7 \pm 6.2$  years and the mean duration of diabetes was  $22.3 \pm 4.2$  years. Only 10 pts had at least one HLA-match (8 with 1; 1 with 2; and 1 with 3). The total hospital stay was  $34.9 \pm 20.7$  days, including the stay in the intensive care unit of  $5.4 \pm 11.8$  days. Five pts needed 1 to 4 surgical reinterventions, due to pancreas thrombosis, abdominal bleeding or infection. Only one pt needed dialysis after SPKT, during 13 days. Insulin administration could be stopped after  $1.7 \pm 1.8$  days. The incidence of acute rejection (AR) was 40% (6 pts with AR: 1 of the kidney, 3 of the pancreas, 2 of the both organs). Its diagnosis was based on clinical and laboratory data, and on the kidney graft biopsy. In 2 pts it was steroid-resistant, and 1 pt had more than 1 episode of AR. Seven pts were readmitted (1-4 admissions), due to infection, ischemic vasculopathy, or AR.

At present all the pts are alive. All but one have the 2 grafts functioning. Only 1 needs insulin supplementation, after subtotal pancreatectomy due to graft thrombosis. The mean urea, creatinine and fasting glucose was  $46.4 \pm 10.8$ ;  $1.0 \pm 0.2$ ; and  $75.9 \pm 8.7$  mg/dl respectively.

We consider our experience on SPKT very positive. These results are a strong motivation to continue our program.

## Trasplante simultáneo renopancreático (TSRP), complicaciones técnicas, su manejo y resultados

Gomez Gutierrez, M.; Aguirrezabalaga Gonzalez, J.; Novás Castro, S.; Alonso Hernandez, A.; Fernandez Rivera, C.; Marini Diaz, M.; Fernandez Sellés, C.; Quintela Fandiño, J.

Unidad de Trasplante de Hígado y Páncreas, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

El TSRP es la mejor opción terapéutica para pacientes con diabetes mellitus tipo I en situación de insuficiencia renal, sin embargo clásicamente se ha acompañado de un alto índice de complicaciones. Presentamos nuestra experiencia inicial en cuanto a complicaciones, su tratamiento y resultados.

Nosotros hemos realizado el trasplante pancreático en 14 pacientes, todos ellos con tratamiento sustitutivo renal previo, (7 diálisis peritoneal y 7 hemodiálisis), con drenaje venoso a la vena mesentérica superior, excepto en dos ocasiones por patología en dicha vena, que fueron drenados a vena cava inferior. El drenaje exocrino se realizó en todos los casos a intestino (13 anastomosis duodeno-yeyunales y una y de Roux).

Observamos las siguientes complicaciones:

- Hemorragia postoperatoria en dos casos, uno sin identificarse punto de sangrado, precisando laparotomía, con buen resultado. El otro paciente presentó sangrado por pseudoaneurisma micótico de anastomosis en arteria iliaca común, fue controlado mediante trasplantectomía, sutura del defecto arteria iliaca con parche de arteria autólogo y colocación de prótesis vascular recubierta, con buen resultado.
- Dos fístulas duodenales, una tardía tratada conservadoramente y otra precoz que requirió sutura. Ambas con buen resultado.
- Una fístula arterio-venosa mesentérico-portal, tratada percutáneamente con supervivencia del injerto.
- Una pancreatitis que requirió múltiples laparotomías, falleciendo el enfermo por aspergilosis cerebral.

No se perdió ningún injerto por causas inmunológicas, siendo la supervivencia actuarial al año del 90% para los pacientes y del 87% para los injertos.

**Conclusiones** Al inicio del programa el índice de complicaciones es alto, pero la gran mayoría se solucionan sin pérdida del injerto.

## IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DEL PSA EN LOS DONANTES

**C. González-Segura, M. Pascual, R. Cañizares, L. García-Huete J. Torras, L. Riera, E. Condom Hospital de Bellvitge. Hospitalet de llobregat. Barcelona**

La edad de los donantes ha ido aumentando progresivamente incrementándose al mismo tiempo las posibilidades de desarrollar cáncer de próstata. Para diagnosticar estos casos, se determinaron los niveles sanguíneos del antígeno específico de la próstata (PSA) en todos los donantes (D) hombres de 50 o más años. Analizamos nuestra experiencia desde enero de 1997 hasta junio de 2002. Los donantes fueron divididos en grupos según los niveles de PSA y la histología. Las variables se han expresado en porcentajes (DE), se han aplicado T-Test para muestras independientes y One-Way ANOVA.

Sesenta y tres D tenían más de 50 años, 47 de ellos tenían determinaciones de PSA. En 33 casos fue normal y elevado en 14. En 10 de estos últimos, se examinó histológicamente la próstata después de la extracción evidenciándose: adenocarcinoma de próstata en 3 casos, en 1 caso PIN de alto grado y no evidencia de lesiones malignas en el resto. Los D se clasificaron según el nivel de PSA y la histología disponible: D con PSA elevado y adenocarcinoma o PIN de alto grado (grupo A n=4); D con PSA elevado pero sin lesiones malignas (grupo B n=9) y D con PSA normal (grupo C n=33). La edad y la causa de la muerte fueron similares en los 3 grupos. La hospitalización fue más larga en el grupo B. Los niveles de PSA fueron significativamente más elevados en el grupo A respecto a los grupos B y C, pero fueron similares entre los grupos B y C. Se trasplantaron 1 corazón, 21 hígados y 35 riñones del grupo C; 1 corazón, 5 hígados y 8 riñones del grupo B y 1 hígado del grupo A.

Conclusiones: Los niveles altos de PSA parecen tener dos patrones; a) PSA moderadamente elevado que se relacionaría con una hospitalización más larga y más días de sondaje b) PSA francamente elevado, asociándose a la presencia de cáncer de próstata tal como ocurre en la población general.

## BENEFICIOS DE ISO 9001: 2000 EN LA UNIDAD DE COORDINACIÓN DE TRASPLANTES DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

**M. Manyalich, C. Cabrer, D. Paredes, E. Trias, M. Net, V. González, Coordinació de Trasplantaments, Transplant Services Foundation, Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.**

Dada la escasez de órganos y tejidos para trasplante, las unidades de coordinación de trasplante deben mejorar la eficacia y eficiencia de los procesos de donación de órganos y tejidos, hasta su distribución.

Por ello en Coordinación de Trasplantes del Hospital Clínic (UCT) y en la Transplant Services Foundation (TSF) consideramos que la implantación de un sistema internacional de calidad basado en la norma internacional ISO 9001:2000 nos ayudaría a mejorar los procesos asistenciales y de gestión.

La norma está enfocada en la gestión por procesos, mejora continua, satisfacción de los clientes (unidades y centros generadores, así como equipos trasplantadores) y elaboración de protocolos clínicos, para que las actuaciones se realicen de forma estandarizada.

Se identificaron un responsable funcional, unos objetivos y indicadores para su seguimiento y control.

Con la revisión de los indicadores, se establecen acciones para identificar, corregir y/o mejorar actuaciones para: aumentar la donación, mejorar la calidad de órganos y tejido, su preservación y distribución final. Tras un año de implantación, podemos evidenciar que la unidad ha sufrido beneficios como: puesta en marcha de actuaciones de mejora y prevención de errores, mejora en la gestión de las personas, optimización de la gestión, satisfacción de los clientes y mejora la imagen, confianza y credibilidad de los centros sanitarios.

Conclusión: La implantación del modelo ISO 9001:2000 asociado con el cumplimiento de los estándares científicos nacionales e internacionales puede ser la base para orientar a las unidades mencionadas hacia un modelo de Excelencia de Calidad.

## Características de los donantes de órganos generados en Catalunya. Período Enero 2000 – Septiembre 2002

Vela, E; Clèries, M; Sanromà, M; Vicente, R; Fernández, J; Vilardell, J  
Organización Catalana de Trasplantes, Servicio Catalán de la Salud, Barcelona, Spain.

**Objetivo** Describir las características de los donantes de órganos generados en Cataluña en el período comprendido entre Enero de 2000 y Septiembre de 2002.

**Pacientes y métodos** Los datos proceden del Registro de donantes y enfermos en lista de espera para un transplante. Se analizan los datos de los donantes válidos de órganos (n=674) generados en los 23 centros extractores autorizados de Cataluña. Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de la  $\chi^2$ , y la *t* de Student para la comparación de medias.

**Resultados** En el período comprendido entre enero de 2000 y Septiembre de 2002, en Cataluña se han generado 674 donantes válidos, de los cuales se extrajeron 1250 riñones, 569 hígados, 178 corazones, 181 pulmones y 70 páncreas, transplantándose 1031, 444, 163, 152 y 57 respectivamente. se describen en la tabla 1.

Las características de los donantes (tabla 1). Diferencias según la tipología del donante (tabla 2).

**Conclusiones** La evolución anual no muestra diferencias significativas en cuanto a las características de los donantes. Los donantes multiorgánicos son más jóvenes y la causa de muerte por TCE o relacionadas con accidentes de tráfico son más frecuentes que en los donantes sólo renales o hepáticos.

	n	%hombres	Causa de muerte		Edad media	Grupo sanguíneo	Tipo de donante				
			%TCE	%AVC			A	O	Multiorg.	Renal	Hepático
2000	248	59,3	25,4	46,4	49,5	39,9	43,5	219	20	9	
2001	252	59,8	29,4	47,2	48,7	46,8	43,7	218	27	7	
2002*	174	60,8	29,3	44,8	49,2	52,9	36,2	151	19	4	
Total	674	59,9	27,9	46,3	49,1	45,8	41,7	588	66	20	

	n	% hombres	Causa de muerte		Edad media	Accidente de tráfico
			%TCE	%AVC		
Multiorgánico	588	59,3	29,3	45,2	47,9	21,3
Renal	66	60,0	24,2	47,0	56,0	13,6
Hepático	20	75,0	0,0	75,0	62,0	0,0
p		ns	0,04	<0,0001	0,03	

## Análisis factorial de las distintas fuentes de información sobre la donación de órganos y de su influencia en la opinión sobre la misma

Conesa, C (1); Ríos Zambudio, A(2); Ramírez, P(2); Galindo, PJ (2); Canteras, M (3); Ruiz de Angulo, D(2); Parrilla, P(2).

(1) Coordinación Regional de Trasplantes, Murcia. (2) Departamento de Cirugía, Unidad de Trasplantes, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. (3) Departamento de Bioestadística, Universidad de Murcia.

**Objetivos** 1) Determinar a través de qué medios llega la información sobre donación y trasplante de órganos (DTO) a la población; 2) Determinar la asociación entre fuentes de información y variables psicosociales en la opinión hacia la DTO; y 3) determinar la influencia de cada fuente informativa en la opinión hacia la DTO.

**Material y método** Se realiza una muestra aleatoria y estratificada por edad, sexo y localización geográfica. Se aplica un cuestionario que recoge variables psicosociales, fuentes de información y la opinión sobre la DTO. Se seleccionaron aquellos encuestados que no tenían sensibilización con la DTO previa a recibir la información, para valorar la influencia de cada fuente de información. Se aplica el test de  $\chi^2$ , y dos análisis factoriales.

**Resultados** Entre los 1143 encuestados, el medio con mayor incidencia en cuanto a transmisión de información sobre DTO es la televisión (78%); seguido de la radio y la prensa. Sin embargo, las fuentes de información que se asocian a una actitud favorable hacia la donación son las campañas de promoción ( $p=0,0079$ ), la información por sanitarios ( $p<0,0005$ ) y las charlas con amigos y familiares ( $p=0,0132$ ;  $p=0,0044$ ), todas ellas fuentes de información de escaso impacto en el global poblacional. En el factorial entre fuentes de información y variables psicosociales la única variable que se asocia con determinadas fuentes es el nivel de estudios.

**Conclusiones** La televisión es el medio que mayor peso específico tiene en la transmisión de información sobre la DTO. Sin embargo es la información transmitida a nivel individual y en foros especializados la que influye favorablemente en la actitud hacia la donación, los cuales se asocian a una población con mayor nivel socio-cultural.

### La población ante la donación de vivo

Conesa, C (1); Ríos Zambudio, A(2); Ramírez, P (2); Galindo, PJ (2); Rodríguez, MM (1); Montoya, MJ (2); Parrilla, P (2) (1) Coordinación Regional de Trasplantes. Murcia (2) Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplantes. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

**Introducción** En los últimos años está aumentando el trasplante de donante vivo. Sin embargo, este trasplante no es bien conocido por la población, lo cual puede crear un cierto temor hacia él. Nuestro objetivo es determinar la actitud poblacional hacia el trasplante de donante vivo.

**Material y método** Se realiza un muestreo aleatorio en un ámbito urbano (n=250) y otro rural (n=150). Mediante entrevista personal se aplica un cuestionario para valorar la actitud hacia la donación de órganos de cadáver y de donante vivo, renal y hepático, analizando diferentes variables psicosociales. Se aplica el test de la t de Student y de Chi2.

**Resultados** En el medio urbano se cumplimentaron 245 encuestas (98%). El 60% tenía una actitud favorable hacia la donación de órganos propios. En cuanto a la donación de donante vivo de riñón el 29% estarían a favor, porcentaje que aumenta al 89% cuando el receptor es un familiar, índices ligeramente inferiores en el donante vivo de hígado (21% y 74% respectivamente). Cuando se plantea si uno aceptaría ser receptor de un órgano donado por un familiar, el porcentaje que lo aceptarían es del 67% para el riñón y del 60% para el hígado. La actitud hacia el donante vivo es más positiva entre los que están a favor de la donación de cadáver ( $p < 0.0005$ ), y entre los que han tenido experiencia con la donación ( $p = 0.017$ ). En el medio rural, se cumplimentaron sólo 65 encuestas, el 56% restante se negó a cumplimentarla por miedo a la donación de vivo. Dado lo sesgado de estos datos no se realizó estadística.

**Conclusiones** En las áreas urbanas la actitud hacia el donante vivo es similar a la de donante cadáver si se trata de un familiar. En el medio rural existe un gran desconocimiento y miedo hacia la donación de vivo.

### La actitud hacia la donación de órganos en áreas geográficas rurales

Conesa, C (1); Ríos Zambudio, A(2); Ramírez, P (2); Galindo, PJ (2); Canteras, M (3); González, F (2); Parrilla, P (2) (1) Coordinación Regional de Trasplantes. Murcia (2) Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplantes. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. (3) Departamento de Bioestadística. Universidad de Murcia

Introducción: Existen determinados grupos poblacionales, entre los que se hayan las áreas geográficas rurales, donde la actitud hacia la donación es más negativa.

Nuestro objetivo es determinar el perfil poblacional en contra de la donación en las poblaciones rurales de nuestra comunidad.

**Material y método** Mediante una encuesta de opinión se estudia una muestra aleatoria y estratificada por sexo y edad en municipios <10.000 habitantes. Se valora la actitud hacia la donación con el cuestionario CAPD, analizando variables psicosociales: sociopersonales, de conocimientos sobre la donación, de información, de interacción social, de conducta prosocial, de religión y de actitudes hacia el cuerpo. Se analizan los datos con la t de Student, c2, y un análisis de regresión logística.

**Resultados** La muestra a estudio la constituyen 181 personas >15 años, de los cuales el 37% están en contra de la donación, aduciendo principalmente el rechazo a la mutilación del cuerpo (43%) y el miedo a la muerte aparente (41%). Las variables que se asocian a esta actitud negativa son la edad mayor de 45 años, analfabetos o estudios primarios, no experiencia previa con la donación, no actividad prosocial ni donación de sangre, miedo a la manipulación del cadáver y actitud desfavorable hacia la donación de la pareja. En el análisis multivariante persisten dichas variables excepto la edad y la actitud de la pareja.

**Conclusiones** En el medio rural el perfil en contra de la donación de órganos viene determinado por una persona mayor de 45 años, sin estudios o estudios primarios, sin experiencia previa con la donación, que no ha donado sangre ni realizado actividades prosociales, y que está en contra de la manipulación del cadáver.



## FUNCIONES, RESPONSABILIDADES, DEDICACIÓN, RETRIBUCIÓN, ORGANIZACIÓN Y PERFIL DE LA COORDINACIÓN HOSPITALARIA DE TRASPLANTES EN ESPAÑA 2002.

M. Manyalich, C. Cabrer, M. Net, J. Vilardell, B. Miranda y coordinadores de trasplantes participantes de la encuesta. Coord. Trasplantament, T.S.F., Hospital Clínic de Barcelona. U.B., O.C.A.T.T., O.N.T.

El número de donantes por millón de población y actividad de trasplantes en nuestro país es consecuencia directa del trabajo realizado durante muchos años por las Coordinaciones de Trasplantes Hospitalarias.

En nuestro país existen 146 hospitales generadores con un total aproximado de 534 coordinadores (13,6 coordinadores por hospital y 12,7 coordinadores por millón de población).

En la encuesta voluntaria realizada a 66 coordinadores, los resultados obtenidos son: 66,7 % son hombres y el 33,3 % mujeres; la edad media es de 43 años. Un 70% pertenecen a Medicina Intensiva, un 9% a Anestesiología, el 6% son Nefrólogos y el resto de Cirugía General o sin especialización.

El 88 % son médicos y el 12% son enfermeras. El equipo se compone por el 51% de médicos, el 26% de enfermeras y otros. El 70% trabaja a tiempo parcial y el 27% a tiempo completo. La experiencia previa es menor de 5 años en el 50% y superior en el resto de los casos.

El 85% depende de Dirección Médica – Gerencia, siendo la retribución de salario + actividad en el 50% de los casos, un 21% de sólo salario y un 18% solamente actividad.

Cada coordinador genera entre 3 y 7 donantes de órganos y 3 y 11 de tejidos.

El número de trabajos científicos, publicaciones, becas es mejorable, destacándose que un 25% de los coordinadores posee la certificación europea que acredita sus conocimientos.

**Conclusión:** Al comparar estos datos con USA, se demuestra que el sistema nacional es bueno, que debe seguir mejorando y hacer más comprensible su funcionamiento a todos los profesionales.

## Evaluación de los cursos Transplant Procurement Management (TPM): un proyecto educativo como herramienta para la optimización de la coordinación de trasplantes

Páez, G. (1); Valero, R. (2); Navarro, A. (2); Trias, E. (2); Ruiz, A. (2); Cabrer, C. (2); Manyalich, M. (2)

(1) Coordinación docente, Transplant Procurement Management - TPM Project, Barcelona, Spain. (2) TPM Project.

**Introducción** El proyecto educativo del Transplant Procurement Management (TPM) tiene como objetivo proporcionar conocimientos y habilidades necesarias para generar un mayor número de órganos y tejidos, asegurando la calidad del proceso de donación-trasplante. Basado en el modelo de aprendizaje por experiencias, los cursos se organizan con un amplio temario alrededor de la coordinación de trasplantes (CT).

**Metodología** TPM ha diseñado diferentes tipos de cursos según las necesidades educativas. Desde 1991 se han desarrollado 14 Cursos Avanzados (CA) en castellano, para la formación especializada de coordinadores (591 participantes), 8 Cursos Introductorios (CI) para promover la detección activa de donantes (575 alumnos), y 7 cursos 'Nuevo Ciclo Vital' (NCV) para promover una actitud positiva frente a la donación (>400 participantes). Además, TPM ha coordinado dos programas internacionales en España: INTERCATT (29 participantes de Europa del Este, Asia y América Latina) e INTERITALY (25 participantes). Se analizan los resultados según el tipo de curso, características de participantes y evaluación de los cursos.

**Resultados** En los CA, el 78,6 % participantes médicos y 17,1 enfermeras, mayoritariamente con nula (49%) o escasa (20) experiencia en CT. Ratio docente/alumno 1:1; Nivel de enseñanza se valoró como  $4,29 \pm 0,29$ , los contenidos teóricos como  $3,89 \pm 0,23$  y las simulaciones prácticas siempre  $> 4/5$ . De forma similar se valoraron los CI ( $> 4/5$ ), los NCV ( $> 4,4/5$ ) y en el proyecto Interitaly (rango entre 3,3-4,9). El grado de adquisición de conocimientos teóricos (test autoevaluativo) en los CA mostró un rango entre 72-84 %.

**Discusión** La profesionalización de la CT debe alcanzarse con el entrenamiento adecuado. Los profesionales de la salud, preocupados por la falta de órganos, pueden encontrar en TPM una herramienta eficaz que proporciona un amplio espectro de conocimientos y habilidades. Este proyecto educativo es aplicable a diferentes necesidades locales o nacionales con el objetivo de promover el proceso de donación-trasplante.

**CARREL: una institución electrónica para el soporte en la toma de decisiones en la obtención, asignación y distribución de tejidos y órganos para trasplantes**

López-Navidad, A. (1); Caballero, F. (1); Vázquez-Salceda, J. (2); Cortés, U. (2)

(1) Banco de Tejidos. Servicio de obtención de órganos y tejidos para trasplantes, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. (2) Llenguatges i Sistemes Informàtics, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain.

CARREL es una plataforma electrónica diseñada para facilitar y agilizar las tareas de los responsables de los bancos de tejidos en la obtención, asignación, distribución y seguimiento de tejidos para su trasplante. CARREL puede ser extendido para tratar también el caso de los órganos.

Un aspecto fundamental del sistema es el referido a la seguridad de los datos personales y para trabajar en este se ha adoptado un sistema de permisos basado en roles.

En CARREL se ha trabajado también en el diseño de los agentes inteligentes que han de representar a los distintos actores del proceso: Cirujanos, Bancos de Tejidos, Hospitales, Agencias Estatales, etc.

Además el diseño de CARREL permite la federación de varias de estas plataformas para permitir un trabajo distribuido en el territorio. CARREL ofrece una vía hacia la integración en los servicios de salud de un ambiente inteligente de ayuda en la toma de decisiones.

**El proceso donación-trasplante en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. 1999 – 2002**

Abdo Cuza, A(1); Ugarte Suarez, JC (2); Castellanos, R (1); Gonzalez Rapado, L(3); Lopez Cruz, O (4); Hernandez, JC (5); Valdivia, J (6); Almora, E(6); Suarez Savio, O (3); Diaz, J (3); Collera, S (3); Enamorado, A (7); Vazquez, A(7); Benitez, P (4); Dominguez, J (3); Wilford, M.

(1) Unidad de Cuidados Intensivos, CIMEQ, Ciudad Habana, Cuba. (2) Vicedirector Médico, CIMEQ.

(3) Grupo de Trasplante Hepático, CIMEQ. (4) Servicio de Anestesia. CIMEQ. (5) Servicio de Trasplantes, CIMEQ.

(6) Grupo de Trasplante Renal y Pancreático.

En el año 1998 se creó la Coordinación de trasplantes del CIMEQ. En este trabajo se exponen los resultados alcanzados.

**Resultados** Se diagnosticaron 21 donantes potenciales, convirtiéndose en donantes reales el 71.4%. El donante tipo fue masculino, con una edad media de 39.2 años (18-66), en muerte encefálica por trauma craneoencefálico. Se han realizado 40 trasplantes hepáticos en 36 pacientes, uno de ellos simultáneo hígado-riñón. Las principales causas han sido la cirrosis por VHC (22%), alcohólica (19%), y fallo hepático agudo (13%). Trasplante renal se realizó a 70 pacientes; el 41.4% fue con donante vivo emparentado.

**Conclusiones** La creación de una Coordinación de trasplantes, es de vital importancia para un óptimo funcionamiento de los programas de trasplantes.

## Trasplante de membrana amniótica en patología de la superficie ocular. Resultados a largo plazo

Caballero, F (1); Gris, O (2); López-Navidad, A(1); Adán, A(2); del Campo, Z(2)

(1) Servicio de Obtención de Órganos y Tejidos para Trasplante, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

(2) Servicio de Oftalmología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

**Objetivo** Presentar nuestra experiencia con 53 casos de trasplante de membrana amniótica en diferentes patologías oculares y con dos técnicas distintas de implante.

**Material y métodos** Los 53 casos se dividieron en tres grupos según la patología y la técnica de implante. El grupo 1 incluyó a 24 ojos con injerto de membrana amniótica tras la resección de lesiones conjuntivales extensas. El grupo 2 incluyó a 19 ojos con injerto de membrana amniótica en casos de patología corneal. El grupo 3 incluyó a 10 ojos con recubrimiento de membrana amniótica en pacientes con defectos epiteliales corneales sin ulceración.

**Resultados** No se observaron complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias durante un periodo de seguimiento medio de 26 meses (rango 8-42). En todos los casos del grupo 1 se produjo una rápida y completa epitelización de las lesiones sin aparición de cicatrices significativas. En el grupo 2 se consiguió la curación en 16 de los 19 casos tratados. En el grupo 3 sólo se consiguió la epitelización de las lesiones en 3 de los 10 casos. En este grupo, el éxito del tratamiento estuvo relacionado con el tiempo que el implante permaneció sobre la superficie ocular, y el principal problema fue conseguir la fijación de la membrana amniótica de manera prolongada.

**Conclusiones** El trasplante de membrana amniótica es un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento de distintas patologías de la superficie ocular. En nuestra opinión, es la técnica de elección tras la resección de lesiones conjuntivales extensas. En la patología corneal, representa una alternativa terapéutica adicional para los casos en que falla el tratamiento médico conservador.

## Segunda movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes con bajo rendimiento en la primera

Majado, MJ (1); González, C (1); Marín, L(2); Morales, A(1); Moya, MR (2); Sánchez, V(1); Fernández, A(1); Candel, R (1)  
(1) Hematología, H. Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. (2) Inmunología, H V Arrixaca.

**Objetivo y métodos** Nuestro objetivo es comparar la eficacia de dos protocolos para la segunda movilización (Mv) de progenitores hematopoyéticos: con G-CSF 10µg/K (grupo A), y con 20µg/K (grupo B), en ambos se administró Ciclofosfamida 1,5gr/m<sup>2</sup> el

día -10. Se realizaron 103 aféresis a 16 pacientes con indicación de autotrasplante, 8 en el grupo A y 8 en el grupo B, que fallaron en obtener suficientes CD34+ en la primera Mv. Se estudian las células mononucleares (CMN), CFU-GM, CD34+, número de aféresis necesarias, tipo de patología, quimioterapia previa, tiempo transcurrido entre la primera y la segunda Mv.

**Resultados** No encontramos diferencia entre los dos grupos en la quimioterapia recibida, diagnóstico, ni en el tiempo transcurrido entre las dos Mv. El número de aféresis realizadas por paciente en la primera Mv fue igual en los dos grupos, mientras que las necesarias en la segunda Mv fue menor en el grupo B (p=0.03). La segunda Mv produjo mayor número de células CD34+ que la primera en ambos grupos (p<0.03). No existen diferencias significativas en las CMN, CD34+ y CFU-GM obtenidas entre los dos grupos. La cantidad total de CD34+ y de CFU-GM recogida tras las dos Mv fue mayor en el grupo B, pero no llegó a tener significación estadística. El total de CD34+ obtenidas entre la primera y la segunda movilización alcanzó los 2x10<sup>6</sup>/K en 4 (50%) de los 8 pacientes del grupo A y en 6 (75%) de los 8 del grupo B.

**Conclusiones** En los casos en los que se requiere una segunda MV, el uso de 20µg/K de G-CSF completa la cifra de CD34+ en mayor número de pacientes que el de 10µg/K. Así mismo 20µg/K de G-CSF es efectiva en disminuir el número de aféresis necesarias por paciente.

## Farmacocinética y farmacodinámica de dosis bajas de MMF en pacientes infectados por el VIH tratados con HAART

Martorell, J. (1); Brunet, M. (2); Millán, O. (1); García, F. (3); Vidal, E. (2); Rojo, I. (1); Plana, M. (1); Gallart, T. (1); Pumarola, T. (4); Miro, JM. (3); Gatell, JM. (3)

(1) Servei Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (2) Servei Toxicologia, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (3) Servei Infeccions, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. (4) Servei Microbiologia, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

**Antecedentes** Se ha propuesto que el Micofenolato Mofetil (MMF) es capaz de inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Debido a la elevada variabilidad que presenta su perfil de absorción, se recomienda su monitorización farmacocinética y farmacodinámica.

**Metodología** 9 pacientes infectados por el VIH tratados con HAART (120 días) y MMF 0.25g bid (150 días). Se determinaron los niveles de MPA por HPLC/UV y la capacidad de los sueros de los pacientes de inhibir la proliferación de la línea celular CEM por incorporación de 3H-Timidina a 0, 20, 40 min y 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12h post-dosis; y a 0, 7, 28, 120 y 150 días respectivamente. Controles: 6 pacientes tratados con HAART pero no con MMF.

**Resultados** Niveles plasmáticos de MPA (n=35): Cmin 0.60 (0.20-4.67)mg/L; AUC 15.3 (10.4-24.4)mgxh/L; Cmax 2.60 (0.94-7.98)mg/L; con pequeñas variaciones en la Cmax durante el tratamiento. La respuesta de CEM descendió desde el 98.2% (92.6-100%) antes del tratamiento a menos del 40% en 25/35 casos a 0h; 34/35 a 1h; 32/35 a 2h; 22/35 a 4h; y 8/35 a 12h. A día

150 3/9 pacientes que recibían MMF presentaron una carga viral por encima de los niveles de detección y 6/6 controles. (p=0.01)

La respuesta de CEM se mantuvo por debajo del 40% durante todo el intervalo de dosificación en 6/9 pacientes, especialmente en aquellos que presentaban la carga viral controlada, sugiriendo que para los otros sería necesario dosis más altas.

**Conclusiones** Sueros de pacientes que reciben bajas dosis de MMF inhiben la proliferación linfocitaria a pesar de presentar bajos niveles de MPA. La inhibición de la respuesta de CEM puede ser útil a la hora de explicar el éxito o el fracaso en la inhibición de la carga viral, pero son necesarios más estudios para apoyar esta afirmación.

## Análisis de la complejidad alélica de HLA-B27 mediante PCR en tiempo real con sondas de hibridación y curvas de fusión

Faner, R.; Casamitjana, N.; Colobran, R.; Ribera, A.; Pujol, R.; Palou, E.; Juan, M.  
Inmunología, (LIRAD), (SSR-CTBT), (HUGTIP), Badalona, Spain.

**Objetivo** Definir si la PCR en tiempo real con sondas permite la tipificación de HLA-B27, superando las limitaciones de las técnicas actuales en cuanto a tiempo, reacciones necesarias y resolución alélica para nuestra población.

**Metodología** El análisis de HLA-B27 se ha abordado con dos amplificaciones: la primera monitorizada con SYBR GREEN(r), específica de todos los alelos HLA-B27 que incluye HLA-B73 y se coamplifica con un control de reacción, la beta-globina. La segunda incluye dos pares de sondas de hibridación [metodología donador aceptor (fret)] y es específica para la mayoría de alelos

de HLA-B27. El análisis de las diferentes temperaturas de fusión observadas con las sondas 'fret' permite discriminar en grupos los distintos alelos. El sistema se ha optimizado en muestras procedentes de líneas homocigotas y heterocigotas para HLA-B27, y ha sido comprobado analizando 60 muestras tipadas en nuestro laboratorio con técnicas de alta y baja resolución (Secuenciación y PCR-SSP).

**Resultados** La discriminación en siete grupos alélicos proporciona una baja resolución para el 99% de las formas alélicas comunes HLA-B27 en nuestra población. A la vez permite diferenciar alelos con asociación a diferentes patologías autoinmunes (como la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter) de alelos que parecen mantener una correlación negativa. Los resultados obtenidos mediante esta técnica, concuerdan con los procedentes de la secuenciación. Se ha reducido el tiempo de procesado a unos 65 minutos.

**Conclusiones** La utilización de sondas permite realizar una discriminación aceptable del pluri-alelismo de los genes HLA-B27 con un tiempo, número de reacciones y sondas necesarias muy reducido.

Este proyecto ha sido financiado por la Marató de TV3, expedientes 00/4830, 00/4831.

## Quantitation and comparison of anti-Gal- $\alpha$ -1,3-Gal antibody levels in sera of healthy individuals and patients waiting for kidney transplantation

Díaz Varela, I. (1); Sanchez Mozo, P. (1); Alonso Blanco, C.(1); Valdes Cañedo, F.(2)

(1) Laboratorio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

(2) Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

Highly sensitized patients have poor prospects of being offered an allogeneic donor transplant, therefore they could become primary candidates for newer therapeutic approaches, such xenogeneic organ transplantation. Hyperacute rejection is initiated by anti-Gal-  $\alpha$ -1,3-Gal antibodies ( $\alpha$ -GalAb). The  $\alpha$ -GalAb dependent rejection will have to be avoided if xenotransplantation is introduced into clinical practice. Hence, the aim of the study was to determine if sensitized patients against HLA antigens have higher titers of  $\alpha$ -GalAb than normal population. We determined IgM and IgG  $\alpha$ -GalAb in the serum of 100 volunteer blood

donors and 98 sensitized patients and compared antibody titers from nonsensitized individuals to those with HLA specific antibodies classified into 5 PRA (Panel Reactive Antibody) categories: I: 0%, II: ( $\leq$ )10%, III: >10 and ( $\leq$ )50%, IV: >50 and ( $\leq$ )80%, V: >80%. Analysis of the isotype specific quantification of the  $\alpha$ -GalAb in renal patients and blood donors revealed a

great inter-individual variation but there were no significant difference in the range of titers of (alpha)-GalAb between them  $\alpha$ -GalAb-IgG:  $0.82 \pm 0.38$  vs  $0.86 \pm 0.44$ ;  $\alpha$ -GalAb-IgM:  $0.85 \pm 0.39$  vs  $0.93 \pm 0.44$ . No significant PRA-categories related variations were observed for  $\alpha$ -GalAb;  $\alpha$ -GalAb-IgG: I:  $0.75 \pm 0.30$ , II:  $0.85 \pm 0.39$ , III:  $0.82 \pm 0.44$ , IV:  $0.89 \pm 0.40$ , V:  $0.73 \pm 0.33$ ,  $\alpha$ -GalAb-IgM: I:  $0.67 \pm 0.30$ , II:  $0.88 \pm 0.44$ , III:  $0.78 \pm 0.41$ , IV:  $1.0 \pm 0.40$ , V:  $0.80 \pm 0.33$ . In fact, there were no demonstrable correlation between levels of PRA and levels of  $\alpha$ -GalAb since of scattergram showed no statistically significant association by non-parametric statistics analysis. The results presented here revealed that the presence of HLA specific antibody has no demonstrable relationship to the presence of higher titers of  $\alpha$ -GalAb, thus sensitised patients are not a greater risk of rejection or are more difficult to treat for natural xenoreactivity than normal population.

## La evaluación de la viabilidad celular por un método de citometría de flujo detecta la inhibición producida por heparina y gas 914 en la citotoxicidad humoral de sueros de babuinos frente a células porcinas

Díaz Román, T.M; Santamarina, I; Sánchez, M.J; Mániz, R; Doménech, N.

Unidad de Investigación, C.H.U. 'Juan Canalejo', La Coruña, Spain.

**Introducción** La exploración 'in vitro' de la citotoxicidad humoral es útil para comparar la eficacia de diferentes agentes en la prevención del rechazo y en el seguimiento del trasplante de órganos de cerdo en primates. Nuestro objetivo fue desarrollar un método que midiera la citotoxicidad de sueros de babuinos ante distintas dianas celulares e investigar la eficacia de heparina de bajo peso molecular y el GAS 914 (una polilisina que contiene estructuras GAL que neutralizan anticuerpos antiGAL) para inhibir la activación del complemento.

**Materiales y métodos** Analizamos la citotoxicidad de sueros de babuinos contra líneas celulares porcinas: PK15 renales, AOC40 endoteliales aórticas y L35 linfoides, por citometría usando diacetato de fluoresceína (DAF) e yoduro de propidio (IP) como marcadores de células vivas o muertas respectivamente. Exploramos la sensibilidad de estas células al complemento endógeno (propio del suero) o exógeno, (muestra inactivada a 56°C con adición de complemento de conejo). Investigamos la correlación entre la actividad exógena y endógena del complemento, y la eficacia de la heparina y el GAS 914 inhibiendo la citotoxicidad.

**Resultados** Mediante citometría con DAF/IP, los tres modelos celulares resultaron ser útiles para medir la citotoxicidad de los sueros, aunque las células AOC40 fueron ligeramente más sensible a la lisis. Se obtuvo una alta correlación entre la actividad citotóxica endógena y la exógena del complemento ( $r=0,736$ ,  $p=0,003$ ). Detectamos además, un 88% de reducción de la citotoxicidad contra PK15 con 12 U/ml de heparina y un 94% de inhibición con el GAS 914 a 5mg/ml.

**Conclusiones** El análisis citométrico DAF/PI es adecuado para el estudio de la citotoxicidad humoral en el xenotrasplante, permite el uso flexible de diferentes dianas y la evaluación de la citotoxicidad dependiente / independiente del complemento propio. La heparina y el GAS 914 son inhibidores eficientes de la actividad citotóxica contribuyendo ambas a demostrar la funcionalidad del método.

## VALORACION FUNCIONAL MEDIANTE GAMMAGRAFIA CON INDIO131 DE HEPATOCITOS HUMANOS TRASPLANTADOS A HIGADOS PORCINOS.

Ramírez P, Muñoz A, Gago M, Ríos A, Navarro JL, Fernández O, Sánchez A, G-Palenciano C, Montoya M, González F, Ruiz de Angulo D, Fuente T, Martínez J, Carrillo A, Pons JA, Robles R, R. Barbosa JI, Yélamos J, Chávez R, Parrilla P.

La obtención de un hígado chimerico porcino-humano reduciría las necesidades de inmunosupresión y disminuiría las incompatibilidades fisiológicas en el xenotrasplante hepático de cerdo a primate.

El **objetivo** de este estudio ha sido poner a punto la metodología para obtener un hígado chimerico humano-porcino.

### Animales y metodos

Se presentan dos experimentos realizados sobre lechones recién nacidos a los que en las primeras seis horas de vida, bajo anestesia general, se les practica una timectomía, y se les administra a cada uno de ellos, a través de la vena umbilical, 50 millones de hepatocitos humanos (línea inmortalizada HEPG2), marcados con Indio-131, en monodosis de 0.4 mCu.

El animal se somete a dosis terapéuticas de inmunosupresión con Ciclosporina y Corticoides.

Se realizan gammagrafías seriadas en vivo de los dos animales, a las dos, 24, 48 horas, 4 días y a la semana tras la administración del isótopo.

### Resultados

La gammagrafía muestra actividad a nivel del hígado porcino inmediatamente tras la administración de los hepatocitos humanos marcados con Indio-131, y se mantiene durante una semana.

### Conclusiones

La obtención de un hígado chimerico humano-porcino podría llegar a ser una realidad para su posible aplicación al xenotrasplante hepático de cerdo a primate.

## Cambio de repertorio de subpoblaciones linfocitarias en receptores de xenoinjertos de larga supervivencia

Molleví, D.G. (1); Ginestà, M.M. (1); Mestre, M. (2); Bas, J. (2); Figueras, J. (1); Jaurrieta, E. (1)

(1) Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

(2) Servei d'Immunologia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.

**Objetivo** Estudiar y comparar la evolución del repertorio de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en receptores de aloinjertos y xenoinjertos hepáticos.

**Metodología** Grupos experimentales: G1, ratas control; G2, ratas control con inmunosupresión; G3, alotrasplante hepático ortotópico (ATHO) sacrificio día+7; G4, ATHO sacrificio día+30; G5 xenotrasplante hepático ortotópico (XTHO) sacrificio

día+7; G6, XTHO sacrificio día+30; G7, XTHO sacrificio día+100. Todos los grupos de trasplante recibieron tratamiento inmunosupresor: MMF (50 mg/kg/8 días) y Tacrolimus (0.5 mg/kg/30 días y 0.2 mg/kg/del día+31 al +100). Determinación subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo con marcaje triple: anti-CD3-FITC, anti-CD4-Cy-Chrome, anti-CD45RC-R-Phycoerythrin.

**Resultados** La caracterización de las subpoblaciones linfocitarias en ratas control muestra un 68.17±3.37% de células T (49.5±2.35% CD4+, 18.67±1.51% CD8+) y un 31.83±3.37% de células B y células NK. Los dos grupos de alotrasplante mantienen las mismas proporciones linfocitarias que las ratas control. Los receptores de xenoinjertos hepáticos presentan un porcentaje linfocitario de 80.50±7.14% de células T (60.5±8.43% CD4+, 20±2.45% CD8+) y un 19.5±7.14% de células B y NK a los 7 días, 61.5±0.71% de células T (44.5±0.581% CD4+, 17±1.15% CD8+) y un 38.5±0.58% de células B y NK a los 30 días, 40.22±4.68% de células T (30.67±4.18% CD4+, 9.56±1.59% CD8+) y un 59.78±4.68% de células B y NK a los 100 días. Además, se conserva la proporción entre linfocitos T CD4+CD45RC+ y linfocitos T CD4+CD45RC- de aproximadamente 65% vs 35% en todos los grupos excepto en receptores de xenoinjertos de larga supervivencia en los que se observa una relación de 53% vs 47%.

**Conclusiones** El repertorio de subpoblaciones linfocitarias en alotrasplante hepático se mantiene similar al de ratas control. En cambio, en xenotrasplante se observa una progresiva disminución de linfocitos T y un aumento notable de la

LA GRANULOPENIA SEVERA TRAS LA REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO SE ASOCIA A RECHAZO HIPERAGUDO EN EL XENOTRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO DE CERDO A PRIMATE.

Majado MJ, Marin F, Ramírez P, Ríos A, García-Palenciano C, Montoya M, Salido E, Loba M, Minguela A, González CM, Munitiz V, Muñoz A, Segura B, Parrilla P. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Objetivos:** El rechazo hiperagudo (RHA) es el principal problema en el xenotrasplante. No se conoce ningún test intraoperatorio que pueda alertar sobre el mismo. El objetivo es analizar la importancia de los cambios del recuento de leucocitos en receptores de xenotrasplantes ortotópicos hepáticos de cerdo a babuino (XTOH) con y sin (RHA).

**Método:** Se estudian 9 XTOH, cuatro con cerdos no modificados genéticamente y ocho con cerdos transgénicos, utilizando la técnica clásica del trasplante ortotópico humano. La inmunosupresión fue con ciclofosfamida, ciclosporina, esteroides y esplenectomía. Se tomaron muestras de sangre anticoagulada con EDTA en los siguientes momentos: 1) preoperatoria, 2) en la fase anhepática (ANH), 3) a los 3min post-reperusión hepática (PRV), y 4) a los 60min PRV. Las muestras fueron analizadas en un contador automático (Cell-Dyn 3500, Abbot Park, IL), midiéndose el número de leucocitos, granulocitos y linfocitos. Se analizaron y compararon tres grupos entre ellos: total (n=9), no modificados (n=4) y transgénicos (n=5), utilizando el test de la T de student para el estudio estadístico.

**Resultados:** El RHA se produjo en todos los hígados no modificados, y en ninguno de los transgénicos. Los leucocitos, granulocitos y linfocitos disminuyeron en el grupo total en la fase ANH, sin encontrar diferencia estadística al comparar los tres grupos entre sí. El descenso de los leucocitos continuó en la determinación de los 3min PRV, pero en este caso el descenso fue más importante en el grupo no modificado genéticamente, mostrando diferencia significativa cuando se compara tanto con el grupo total (p=0.04) como con el transgénico (p=0.01); sin embargo no se encontró diferencia significativa cuando se compara el grupo total con el no modificado genéticamente. En esta fase la reducción de granulocitos fue más importante en los receptores de hígados no modificados (63%) que en los transgénicos (15%) (p=0.02). A los 60min PRV no se observó ninguna modificación significativa en ninguno de los tres grupos.

**Conclusiones:** El descenso de leucocitos, especialmente de granulocitos a los 3min PRV hepática está estrechamente relacionado con el RHA, siendo un test muy rápido, barato y disponible que puede orientar en la sospecha de RHA.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS TRAS LA REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO ASOCIADAS AL RECHAZO HIPERAGUDO EN EL MODELO CERDO-PRIMATE. ESTUDIO COMPARATIVO DE XTOH CON HIGADOS NO MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (N=5) VS HIGADOS TRANSGÉNICOS PARA PROTEÍNAS REGULADORAS DEL COMPLEMENTO (N=7)

B Segura C, G-Palenciano, P.Ramírez, R.Chavez, M.Montoya, A. Ríos, M.Majado, V. Munitiz, A. Muñoz, G. Pino-Chavez, M Loba, J. Yelamos, A. S.Vizcaino, B. Segura, M. Gago, R. Robles, F. S.Bueno, F. Acosta, F. Gonzalez, D. Ruiz de Angulo, JI. R.Barbosa, JA Pons, J. Cabezuco, P. Parrilla. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Objetivos:** Uno de los principales problemas, en un modelo tan complejo como el xenotrasplante ortotópico de hígado, es la detección precoz de un posible rechazo hiperagudo (RHA) del injerto. Hemos tratado de determinar si es posible realizarlo mediante la medición seriada de una serie de parámetros bioquímicos e hidroelectrolíticos tras la reperusión del mismo.

**Animales y Métodos:** Hemos realizado 11 trasplantes ortotópicos de hígado de cerdo a babuino. En los 4 primeros se usaron cerdos donantes no modificados genéticamente, y en los 7 siguientes cerdos modificados para expresar genes humanos (CD55 y CD59). En todos ellos se determinaron los niveles de sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), calcio iónico (iCa<sup>++</sup>), bicarbonato sódico (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), pH y hematocrito (Hto) a los 15 y 60 minutos y 2, 6 y 12 horas tras la reperusión.

**Resultados:** Todos los casos control desarrollaron RHA y murieron a las 2, 2, 3 y 13 horas tras la reperusión. Los casos transgénicos no desarrollaron RHA y tuvieron una supervivencia que osciló entre las 24 horas y los 7 días. En los receptores control fue significativo (p<0.05) el descenso de los valores de sodio y calcio iónico a la hora y a las dos horas con respecto a los valores obtenidos a los 15 minutos tras la reperusión.

En el grupo transgénico, fueron significativos el aumento de calcio iónico a las 6 horas y el de bicarbonato a las 12 horas respecto a los valores obtenidos a los 15 minutos tras la reperusión.

**Conclusión:** Las principales diferencias se obtuvieron en los valores de calcio iónico y bicarbonato sódico, expresión del funcionamiento del hígado en el caso de los transgénicos. Así, consideramos que el incremento de estos valores a partir de las 6 horas tras la reperusión se podría considerar un marcador precoz de funcionamiento del injerto.

### Descripción de una técnica quirúrgica de injerto hepático parcial arteriolizado de aplicabilidad al xenotrasplante heterotópico de hígado

Ríos Zambudio, A; Fernandez, O; Montoya, MJ; Ramírez, P; Gonzalez, F; Ruiz de Angulo, D; Conesa, C; Sánchez, A; García Palenciano, C; Pons, JA; Parrilla, P.

Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplantes, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), Spain.

**Objetivo** Describir un nuevo modelo de alotrasplante heterotópico parcial hepático con arteriolización portal.

**Animales y método** Se han realizado tres trasplantes con cerdos hembra White Landrace (12Kg los donantes y 20Kg los receptores). En los donantes se realizó una hepatectomía estándar, extrayendo la aorta torácica y abdominal con el injerto. En la cirugía de banco se reseca el lóbulo lateral izquierdo, y para la arteriolización se realiza una anastomosis en 'Y' entre la aorta distal al tronco celiaco y la porta, dejando el extremo aórtico torácico para la anastomosis en el receptor. Se liga la cava craneal y se prepara la caudal.

**Resultados** El injerto se coloca en fosa ilíaca izquierda, y se anastomosa la cava caudal del donante a la cava infrarrenal del receptor termino-lateral; y el extremo aórtico que incluye la arteriolización con la arteria ilíaca izquierda del receptor, también termino-lateral. Los tres cerdos receptores presentaron tras la reperfusión del injerto un cuadro de hipotensión que remontó con fluidoterapia y drogas vasoactivas. Al cierre de la cavidad abdominal el injerto presentaba en los tres casos buena vascularización y buen drenaje venoso, observándose una coloración más rojiza del injerto respecto al hígado nativo debido a la hipervascularización arterial. Uno de los receptores falleció a las 24 horas por hipotermia, observándose en la autopsia una buena vascularización del injerto y un buen drenaje venoso. En los otros dos se realizaron controles ecográficos a los 7 días, en los que se observa permeabilidad vascular tanto arterial como venosa, y destaca la presencia de dilataciones intrahepáticas correspondientes a los espacios porta por la hiperpresión consecuencia de la arteriolización.

**Conclusiones** Este nuevo modelo es sencillo, reduce el número de anastomosis vasculares y puede realizarse sin necesidad de involucrar a los vasos renales o de otros órganos como plantean otros modelos descritos.

### PUESTA A PUNTO DE UN MÉTODO DE TRASFERENCIA GÉNICA HEPÁTICA MEDIANTE UN ADENOVIRUS TIPO 5 DEFECTIVO PARA EL APLICACIÓN POTENCIAL EN TRASPLANTE HEPÁTICO

Berenguer JJ, Yélamos J, R. Barbosa JI, Ríos A, Montoya M, González F, Ruiz de Angulo D, Fernández O, Carrillo A, Gago M, Ramírez P, Parrilla P.

El mundo del trasplante hepático no puede quedar ajeno a las nuevas tecnologías de terapia génica, como posibles vías que mejorar la eficacia del trasplante.

El objetivo del presente trabajo ha sido la puesta a punto de la obtención, la titulación y la detección cantidad de vector necesaria para la transferencia génica en hígado. Para ello se partió de un vector adenoviral tipo 5 y defectivo para E1, con  $\beta$  galactosidasa incluida como gen reportero. Con el fin de cuantificar el vector necesario, se expandió a este en la línea celular 293, en un total aproximado de  $150 \times 10^6$  células, tras lo cual se purificó en un gradiente en cloruro de cesio, para posteriormente titular la concentración de vector con una técnica directa mediante la visualización de placas de lisis celular. De este modo se alcanzó un título de  $2 \times 10^{11}$  unidades formadoras de placas por mililitro, o sea, de partículas virales efectivas. Finalmente,  $1 \times 10^{10}$  unidades formadoras de placas se inyectaron vía intravenosa en un ratón de 30 gramos, apreciándose a las 48 horas de esto, en la necropsia, una expresión de  $\beta$  galactosidasa en hígado en torno al 30%

En la actualidad se está poniendo a punto la transferencia génica ex vivo en modelos experimentales de animales, tanto de alo trasplante como de xeno trasplante.



---

# Índice de autores



SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT  
Barcelona, 2-5 de febrero de 2003

**A**

**Abdo A.** P158, P214  
**Abradelo M.** 027, 037, 075, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P139, P166, P168  
**Abreu E.** P010, P074, P075, P076  
**Abril J.M.** P162  
**Acosta F.** 024, P094, P098, P103, P154  
**Adán A.** P215  
**Agost C.** P001  
**Agost M.F.** P001  
**Aguilera A.** P111  
**Aguirrezabalaga J.** P095, P145, P167, P202, P204  
**Agustí E.** 122  
**Alarcón A.** P002  
**Alarcón M.C.** P059  
**Albéniz E.** 040, P110, P132  
**Alcaraz A.** 094, P010, P028, P029, P074, P075, P076  
**Alcover J.** P008  
**Alfieri F.** 044, P016, P017, P050, P073  
**Algarra G.** P023, P027  
**Aljama P.** 093, P056  
**Allende E.** 011, P141  
**Allende H.** 077  
**Almeida R.** P203  
**Almenar L.** 085, 108, P175, P176, P177, P178, P179, P188, P192, P198  
**Almenara R.** 065  
**Almendral J.** 088  
**Almora E.** P214  
**Alonso A.** P091, P204  
**Alonso C.** P219  
**Alonso O.** 037, 075  
**Alonso-Pulpón L.** 086, 105  
**Álvarez A.** P033  
**Álvarez J.** P005, P079  
**Álvarez L.** P020  
**Álvarez M.R.** P161  
**Álvarez R.** P060  
**Álvarez V.** P079  
**Álvarez-Cienfuegos O.** P148  
**Álvarez-López R.** 078  
**Amador A.** P099, P101  
**Amann R.** P081  
**Amenábar J.J.** P055, P087  
**Anaya F.** P081  
**Andres L.** P179  
**Andrés A.** 047, 071, 080, 082, 083, P003, P004, P014, P015, P025, P026, P031, P032, P034, P047, P071, P072

**Andrés V.** 031  
**Antelo A.** P048  
**Arambarri M.** P046  
**Araujo J.** P070  
**Arcocha V.** P066  
**Ardaiz J.** P149  
**Ardis S.** 121  
**Arencibia J.** 110  
**Arias M.** 002, 003, 019, 048, 069, 071, 073, 084, 096, P018, P024, P055, P065  
**Arizón J.M.** 086, 087, 090, P172, P184, P189  
**Arnal D.** P105, P107  
**Arnau M.** P176  
**Arnau M.A.** 108, P188  
**Arnau S.** P192  
**Arranz J.** P130, P131, P157  
**Arrojo R.** 016  
**Arteaga A.** P130, P131, P157  
**Asensio A.** P133  
**Asensio M.** 026, P112, P113, P115, P116, P118  
**Astudillo E.** 098, 100  
**Aubareda A.** 033  
**Aumente M.D.** 090, P184, P189  
**Ausina V.** P036  
**Aznar J.** P175, P177, P178, P179, P192  
**Azuara D.** 103, P122

**B**

**Bacelar C.** P203  
**Bakran A.** P080  
**Balcells J.** 050  
**Baliellas C.** 025, P136, P159  
**Baltar J.** P005, P079  
**Bañares R.** P105, P106  
**Bañón E.** P174  
**Barahmandpour S.** 121  
**Barbosa J.I.** P226  
**Barboza A.** P135  
**Bárcena R.** 038, 040, 041, 079, 104, 115, P088, P108, P110, P119, P132, P134  
**Barreales L.** P062  
**Barrientos A.** P062, P069  
**Barrigón S.** P128  
**Barros-Schelotto P.** P121  
**Bartolomé C.** 063  
**Bas J.** 058, P222  
**Bayés B.** P036, P037, P038  
**Becker H.D.** 099  
**Beltran V.** 004  
**Beneitez D.** 032  
**Benítez P.** P214  
**Benito M.** P194, P195

**Benito N.** P196  
**Berenguer J.J.** P226  
**Bermejo J.** 074  
**Bernardos A.** P104  
**Bilbao I.** 011, 023, 026, 062, 066, 077, P113, P141, P153, P155, P171  
**Blanco M.** P066, P067  
**Blasco A.** P180  
**Blasco C.** 039  
**Blesa C.** 115, P119, P134  
**Boluda S.** 097  
**Bombuy E.** 113, 114, 117, P089, P099, P101  
**Bonet J.** P036, P037  
**Boni R.C.** 017  
**Bordege L.** 013  
**Boscá L.** P128  
**Bosch A.** P155, P191  
**Bosques B.** P135  
**Bouza E.** 110  
**Bralo B.** P086  
**Branco A.** P203  
**Bravo C.** 052, P201  
**Bravo J.** P066, P067  
**Bravo P.** P131  
**Briones G.** 095  
**Bru M.** P094, P103, P154  
**Brunet M.** 042, P051, P217  
**Budde K.** 072  
**Bueno B.** P014, P015, P025, P026, P031, P032, P034  
**Bullich S.** 052, P082, P116, P201  
**Burgos F.J.** 043, 095, P044, P045, P046, P059  
**Burgos R.** 109  
**Bustamante J.** P048, P049, P064, P142  
**Bustamante R.** P048  
**Busuttil R.W.** 067, 114

**C**

**Caballeria J.** 039  
**Caballero F.** P213, P215  
**Cabezón S.** P181, P193  
**Cabezuelo J.B.** P094, P103, P154  
**Cabrer C.** 015, 065, 119, P006, P092, P121, P206, P211, P212  
**Cagigas Piedra M.A.** P163  
**Calbet J.M.** P194, P195  
**Caldés A.** 032, P061, P185  
**Calleja J.** 009, 010, P105, P106, P128, P156  
**Callís L.** P082, P083, P084, P085  
**Calvo J.** 064, P096, P139, P160, P166, P168  
**Calvo V.** P198  
**Cama M.** 033  
**Camarena C.** 028, P114  
**Cambi V.** P080  
**Campistol J.M.** 003, 005, 031, 042, 069, 071, 072, 073, 080, 082, P051  
**Campo M.** P142  
**Campos J.** 079  
**Camprubí I.** 063  
**Candel R.** P216  
**Cantarell C.** P023  
**Cantarell M.C.** 020  
**Canteras M.** P208, P210  
**Cañas A.** 111  
**Cañas C.** P138  
**Cañizares A.** P182  
**Cañizares R.** P205  
**Cao J.I.** P095  
**Capdevila L.** P023  
**Capdevila Ll.** P002, P121  
**Capote F.** P193  
**Carbajo M.** 054  
**Carbonell P.** 031  
**Cárdenas M.** 090, P184, P189  
**Carmody I.** 067  
**Carmona C.** P193  
**Carracedo J.** 093  
**Carrasco E.** P125  
**Carrascosa A.** P117  
**Carreño M.C.** 053  
**Carrera E.** 040  
**Carreras M.** P061  
**Carrillo A.** P221, P226  
**Casadei D.** 068  
**Casado A.** P159  
**Casafont F.** P140, P163  
**Casais L.** 025  
**Casais L.A.** P007, P159  
**Casals E.** 005  
**Casamitjana N.** 034, P218  
**Casanova A.** P007, P138  
**Casanova D.** P109, P140, P163  
**Casanovas T.** 076, P007, P138, P159  
**Casares J.** P172, P189  
**Casarini D.E.** P016  
**Castañer J.** 079  
**Castelao A.M.** 001, P035  
**Castellà M.** 122  
**Castellano G.** P047  
**Castellanos R.** P158, P214  
**Castellote J.** 076  
**Castells E.** 089, P185, P194, P195  
**Castells Ll.** 011, 077, P141, P153

- Castillo D.** 021, P056  
**Castillo J.** 007, P140, P158, P163  
**Castro A.** 003, 106, P182, P186  
**Castro C.** 031  
**Castro M.** 016, 106  
**Castro-Beiras A.** P173  
**Català I.** P061  
**Cebrian M.P.** P003  
**Cechinel M.** 011, 077, P153  
**Centeno A.** P202  
**Centeno E.** 060  
**Cesarine D.E.** 044, P017  
**Chamorro C.** 105  
**Chang C.** P063  
**Charco R.** 113, 117, P089, P099, P101, P155  
**Chávez M.** P057  
**Chávez R.** 026, 055, 056, P224  
**Checa D.** 019, P064  
**Cid L.** 041  
**Cirera L.** 112  
**Cisneros J.M.** P181, P193  
**Cisneros L.** 039, P135  
**Clemente G.** P105, P128, P156  
**Clèries M.** 023, 081, P155, P191, P207  
**Climent F.** P174  
**Cobo M.** P033  
**Cobos N.** 050  
**Cofan F.** 005, 081, P008  
**Cofan M.** 005  
**Colina F.** P160  
**Collera S.** P214  
**Colobran R.** 034, P218  
**Colonna M.** 029  
**Concepción M.T.** P130, P131, P157  
**Concha M.** 090, P172, P189  
**Condom E.** 006, P205  
**Conesa C.** P208, P209, P210, P225  
**Conesa J.** P069  
**Corbal G.** P145, P167  
**Correa C.** 095  
**Cortés U.** P213  
**Cortesini R.** 029  
**Cortina J.** P090  
**Costa S.** 032  
**Coto E.** P079  
**Cotorruelo J.G.** 002, 084, P018  
**Crespo J.** 007  
**Crespo M.** 091  
**Crespo M.G.** 086, 087, 106, P173, P182, P186  
**Cruzado J.M.** 006  
**Cuadras P.** 013  
**Cubero J.J.** P012  
**Cuenca J.** P186  
**Cuervas-Mons V.** P133, P143, P146, P147, P149, P162  
**Cuevas B.** 095  
**Cuevas C.** P070  
**Cuppoletti A.** P190
- 
- D**  
**Daga D.** 014  
**Dalmau A.** 063, P093, P170  
**Davila P.** P119  
**de Angulo R.** P094, P103  
**de Carvalho D.M.** P073  
**de Diego A.** P156  
**de Francisco A.L.M.** 084, P018  
**de la Cruz G.** P156  
**de la Revilla J.** P143  
**de la Sen M.L.** P020  
**de la Vega A.** 028, P114  
**de Lima V.C.** P041  
**de Oca J.** 103, P122, P123  
**de Pedro C.** 097  
**de Vicente E.** 009, 010, 038, 040, 041, 101, P091, P108, P114, P132  
**del Campo S.** 038, P132  
**del Campo Z.** P215  
**del Cañizo J.F.** P039, P040  
**del Castillo D.** 022, 046, 048, 093, P002  
**Delgado P.** P009  
**Delmonte C.A.** 017  
**Deulofeu R.** 065, 118, P121  
**di Marco G.S.** P042  
**di Quirico G.** 121  
**Días L.** P203  
**Díaz J.M.** P076  
**Díaz M.C.** 028  
**Díaz A.** P067  
**Díaz C.** P118  
**Díaz F.** P009  
**Díaz I.** P219  
**Díaz J.** P214  
**Díaz J.M.** 094, P010, P028, P029, P074, P075  
**Díaz M.C.** P114  
**Díaz P.** 120  
**Díaz R.** 083, P003  
**Díaz T.** 060, 061  
**Díaz T.M.** P220  
**Diekmann F.** 072  
**Dietrich K.** 099  
**Díez J.M.** P039, P040  
**Doménech P.** 057  
**Domènech N.** 060, 061, P173, P220  
**Domínguez B.** 080, 082, P015, P032, P071, P072  
**Domínguez D.** P131  
**Domínguez J.M.** 015  
**Dominguez-Gil B.** P025  
**Doñate T.** 094  
**Dorent R.** 086, 087  
**Dores J.** P203
- 
- E**  
**Echarri R.** P044, P045  
**Eiras P.** 079  
**Eisen H.** 086  
**Elías A.** P011  
**Enamorado A.** P214  
**Ercilla G.** P138  
**Errasti G.** P142  
**Errasti P.** P012, P013, P043  
**Escallada R.** 002, 084, P018, P065  
**Escribano C.** 016  
**Escribano S 6**  
**Escudier J.M.** P180, P187  
**Esforzado N.** 080, 082, 091, P025  
**Esmatjes E.** 098, 100  
**Espejo B.** P014, P015, P025, P026, P031, P032, P071  
**Esplugas E.** 089, P185
- 
- F**  
**Fabregat J.** 012, 025, 076, P093, P136, P152  
**Faner R.** 034, P218  
**Fatjó F.** P006, P092  
**Faura A.** 042, P051  
**Felipe C.** P016, P017  
**Felipe C.R.** 044, P042, P050  
**Fernández A.** P064, P158, P216  
**Fernández C.** P062, P145, P157, P167, P204  
**Fernández F.** P130  
**Fernández F.J.** P164, P165, P169  
**Fernández G.** 084, P018  
**Fernández J.** 036, 088, 112, P088, P091, P207  
**Fernández J.A.** 008, 024, 109, P098, P144, P180, P187  
**Fernández L.** 098, 100, P081, P125, P126, P127, P129  
**Fernández M.** P044  
**Fernández O.** P221, P225, P226  
**Fernández G. A.** 016  
**Fernández L. V.** 016  
**Fernández Sellés C.** P204  
**Fernandez Yañez J.** 110
- 
- Fernández-Fresnedo G.** 096, P065  
**Ferrer E.** 107  
**Ferrer J.** 113, P089  
**Ferrero E.** P090, P097, P166  
**Figols J.** 007, P140, P163  
**Figueras J.** 009, 010, 012, 023, 025, 057, 058, 063, 076, P093, P136, P152, P155, P159, P170, P222  
**Filgueira P.** 060  
**Flores J.** P011  
**Fojón S.** 106  
**Fondevila C.** 067, 112, 113, 114, 117, P089  
**Fontanillas C.** P194, P195  
**Fontenla J.R.** 120  
**Fontseré N.** P036, P037, P038  
**Forns X.** 035, 036  
**Fortun J.** 041, P119, P134  
**Fortun Abete J.** 038  
**Foruny J.** P110  
**Fraguela J.** P145  
**Fraile M.** P096, P097  
**Franco A.** 079, P012, P019, P020  
**Franco M.** 044, P042, P050  
**Franco R.** P126  
**Frauca E.** 028, 101, 115, P114  
**Frías C.** P036, P037, P038  
**Frutos M.A.** 014  
**Fuente T.** P221  
**Fuentes R.** 111  
**Fuertes B.** 109, P180, P187  
**Fulladosa X.** 001  
**Fundora Y.** 027, P090, P100  
**Fuster J.** 039, 112, 113, 114, 117, P089, P099, P101
- 
- G**  
**Gago M.** P221, P224, P226  
**Gainza F.J.** P087  
**Galindo O.** P011  
**Galindo P.J.** P208, P209, P210  
**Gallardo D.** 032  
**Gallart T.** P217  
**Gallinger M.** P061  
**Gámez M.** 028, 079, 101, 104, 115, P088, P091, P114, P119  
**García A.** P160  
**García A.M.** P161  
**García B.** 095  
**García C.** P021, P175, P179, P223, P225  
**García E.** P196  
**García F.** P048, P217  
**García G.** 015  
**García I.** 027, 075, 116, P096,

P097, P100, P104, P130, P131, P157, P166, P168  
**García J.** 003, 069, 071, 073, P012, P064, P202  
**García J.C.** 009, 010, 036, 112, P092, P155  
**García L.** P205  
**García M.** 035, 036, 079, 104, 115, P088, P108, P109, P119  
**García N.** P043  
**García P.** P039, P040  
**García R.** 044, 070, 094, P010, P016, P017, P028, P029, P041, P042, P050, P060, P068, P074, P075, P076  
**García B.J.M.** 016  
**García Cobaleda I.** P157  
**García García I.** 037, P090, P102, P139  
**García González M.** 038, 040, 041, P110, P134  
**García-Alonso A.M.** 078  
**García-Erauzkin G.** P086  
**García-Gallo C.** 053  
**García-Hoz Rosales F.** P110  
**García-Sesma A.** 027  
**García-Valdecasas J.C.** 035, 039, 065, 113, 114, 117, P089, P099, P101, P121  
**Garfia C.** 116, P090  
**Garra N.** 094, P028, P029  
**Garre M.C.** 008  
**Garrido I.P.** 106, P182, P186  
**Gartner S.** 050  
**Garutti I.** P105, P106, P107, P128  
**Gaspar M.** P197  
**Gastaca M.** P142  
**Gatell J.M.** P217  
**Gelpí E.** P123  
**Gener J.** 013  
**Genescà M.** P120, P123  
**Gentil M.A.** 022, P002, P022, P023, P024, P027, P060, P064  
**Ghobrial R.M.** 114  
**Giannarini C.** 121  
**Gich I.** P074, P075, P076  
**Gil S.** P007, P136  
**Gil Grande L.** P110  
**Gil-Vernet S.** 001, P061  
**Gimeno A.** 027, 064, P020, P139, P160, P166, P168  
**Ginestà M.M.** 057, 058, P222  
**Goldberg J.** 068  
**Goldman L.** 028  
**Gómez A.** P147  
**Gómez E.** 019, P005, P055, P064, P079

**Gómez F.** P158  
**Gómez J.M.** 003  
**Gómez M.** 007, P095, P140, P145, P163, P167, P202, P204  
**Gómez M.A.** P104  
**Gómez N.** P091  
**Gómez R.** 027, 075, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P166, P168  
**Gómez V.** 095  
**Gómez Cruz A.** P146  
**Gomez Fleitas M.** P109  
**Gómez Sanz R.** 037, P139  
**Gómez Ullate P.** P002, P087  
**Gomez-Hospital J.A.** 089  
**Goncalves J.G.** 6  
**González M.** P011  
**González A.** 054, P009  
**González B.** P070  
**González C.** P138, P205, P216  
**González C.M.** P223  
**González E.** 082, 083, P003, P004, P014, P015, P025, P026, P031, P032, P034  
**González F.** 007, 055, 074, P022, P060, P094, P103, P137, P140, P150, P151, P154, P163, P177, P178, P188, P192, P210, P221, P225, P226  
**González F.M.** P027  
**González J.** P142, P196  
**González J.R.** 090, P172, P189  
**González L.** P158, P214  
**González M.** 018, 019, 021, 022, 048, P023, P055, P202  
**González R.** P134  
**González V.** P206  
**González-Cotorruelo J.** 096, P065  
**González-Posada J.M.** P033  
**Gordillo R.** P048, P049  
**Gornals J.** P007  
**G-Palenciano C.** P221, P224  
**Gràcia R.M.** 118  
**Gragera F.** P003  
**Granados J.** P194, P195  
**Grande L.** 023, 112, P127, P129  
**Grañena A.** 032  
**Greco G.** 068  
**Grigorov I.** P106, P107  
**Grinyó J.M.** 001, 003, 004, 006, 018, 032, 069, 071, 073, P007, P035, P055, P061  
**Grís O.** P215  
**Guardia O.** 068  
**Guevara G.** 036  
**Guirado L.** 094, P010, P028, P029, P074, P075, P076

**Gutiérrez A.** P030  
**Gutiérrez E.** 080, 082, 083, P003, P025, P026, P031, P032, P034, P072  
**Gutiérrez J.A.** 003  
**Gutiérrez M.J.** P081  
**Gutiérrez P.** P009  
**Gutiérrez R.** P006, P008  
**Gutiérrez-Colón A.** 069

## H

**Haller G.W.** 030  
**Hanzawa N.M.** 070  
**Henriques A.** P203  
**Heras M.** 096, 122  
**Herdman M.** P159  
**Heredia N.** P127, P129  
**Hernández A.** P036, P037, P038, P043, P181  
**Hernández A.P.** P013  
**Hernández C.** P039, P040  
 Hernández, D. P009, P033, P199  
**Hernández E.** 083, P009, P034  
**Hernández F.** 028, 101, P114  
**Hernández J.** P158  
**Hernández J.C.** P214  
**Hernández M.J.** P142  
**Hernández Q.** 024 P098  
**Hernanz F.** 007, P140, P163  
**Herrera L.** 007, P163  
**Herrera L.A.** P140  
**Herrero E.** P131, P157  
**Herrero I.** 006, P148  
**Herrero J.C.** 082, 083, P004, P014, P015, P025, P026, P031, P032, P034, P072  
**Herrero M.L.** 064, P166  
**Hervás I.** 108  
**Hidalgo E.** 011, 026, 062, 066, 077, P113, P141, P153, P171  
**Hidalgo R.** P009  
**Hierro L.** 028, P114  
**Hinojosa R.** P181  
**Honrubia A.** P108  
**Horcajada J.P.** P196  
**Hosaka B.H.** 044  
**Hotter G.** 103, P120, P122, P123  
**Hueso M.** 001, 004  
**Hurtado S.** P053, P054

## I

**Ibáñez A.M.** 054, P200  
**Ibarzabal A.** P099, P101  
**Ibernón M.** 001, P035  
**Iglesias J.** 026, P112, P113,

P115, P116, P117, P118  
**Igual B.** P176  
**Iribar I.** P086

## J

**Jara P.** 028, 101, P091, P114  
**Jaro P.** 115  
**Jaurena J.** 053  
**Jaurrieta E.** 012, 023, 025, 057, 058, 063, 076, 103, P093, P122, P123, P136, P152, P170, P222  
**Jiménez A.** P033, P036  
**Jiménez C.** 027, 037, 075, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P166  
**Jiménez J.** P130  
**Jiménez L.** P020  
**Jiménez M.** P133, P149  
**Jiménez O.** 042, P051  
**Jiménez R.** 093  
**Jiménez S.** P096, P097, P166, P168  
**Jiménez Romero C.** P139, P168  
**Juan M.** 034, P218  
**Juano C.** 007  
**Juffé A.** 106, P182  
**Juján J.A.** 024

## K

**Kaplinsky E.** 089, P185  
**Kato T.** 102  
**Katori M.** 067  
**Khabiri E.** 122, P174  
**Knubben K.** 099  
**Koga V.** P011  
**Koo M.** 063, P093, P170  
**Kupiec-Weglinski J.W.** 067

## L

**Lacruz J.** 049  
**Lacy A.** P006  
**Lage E.** P181, P193  
**Lama C.** 012, 025, 076, P093, P136, P152, P155, P170  
**Lampreabe I.** P086, P087  
**Laporta R.** 053  
**Lara E.** P083, P084, P085  
**Lasmar E.P.** P073  
**Lassman C.** 067  
**Lastra R.** 076  
**Lauzurica R.** 021, P036, P037, P038  
**Lavilla J.** P043  
**Lázaro J.L.** 062, 066, P113, P171  
**Leal N.** 028, 101, P114

- Leiva O.** 083, P003  
**Lemos C.** 016, P167  
**Levi D.** 102  
**Liaño F.** 043, P059  
**Limonta D.** P158  
**Liñán S.** 050  
**Lladó L.** 012, 025, 076, P152  
**Lledó E.** P039, P040  
**Lloberas N.** 006  
**Llorente S.** P064  
**Lloveras J.** 021, 097, P053, P054, P077, P078  
**Loba M.** 055, P223, P224  
**Loinaz C.** 009, 010, 027, 037, 064, 075, 102, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P139, P160, P166, P168  
**López A.** 090, P164, P165, P169, P172, P184, P189, P213, P215  
**López C.** P007  
**López E.** 061, P202  
**López J.** P117, P118, P147  
**López J.M.** 106  
**López M.** 007, 028, 101, P022, P060, P091, P114  
**López M.D.** 090, P184, P189  
**López, O.** P158, P214  
**López P.** 009, 010, 041, 079, 104, 115, P088, P108, P111, P119, P165, P169  
**López R.** 052, P022, P201  
**López Espinosa J.** P115, P116  
**López Monclús J.** P143, P146  
**López San Román A.** P110  
**Lopez Serrano P.** 041  
**López-Boado M.A.** 065, P121  
**López-Rubio F.** P056  
**López-Santamaría M.** 079, 104, 115, P088, P119  
**Lorenzo V.** P009, P033  
**Lozano M.** 091  
**Lucena J.L.** P149  
**Luciano M.** P001  
**Luján J.A.** P144  
**Luño J.** P081  
**Luque A.** P021
- 
- M**
- Maceira B.** 021  
**Machado P.G.** 044, 070, P016, P017, P041, P042, P050  
**Macía M.** P157  
**Madariaga J.** 102  
**Madueño J.A.** P056  
**Maestre J.** 050  
**Maggiora E.C.** P001  
**Magriñá J.** P190
- Majado M.J.** 055, 056, P216, P223, P224  
**Majó J.** 050  
**Manavalan J.S.** 029  
**Mancini D.** 086  
**Manito N.** 032, 089, P185, P191, P194, P195  
**Manrique A.** 037, P097, P102, P160, P166  
**Manrique J.** P013, P043  
**Mans E.** 117, P099, P101  
**Mansilla J.J.** 014  
**Manyalich M.** 015, 065, 119, 120, P006, P092, P121, P206, P211, P212  
**Manzanares J.** 116  
**Mañez R.** 060, 061, P220  
**Marcén R.** 043, P044, P045, P046, P059  
**Marchena J.** P085  
**Marcos M.S.** P047  
**Marcucci M.** 121  
**Mardaras J.** P066  
**Margarit C.** 009, 010, 011, 023, 026, 062, 066, 077, P112, P113, P115, P116, P117, P118, P141, P153, P155, P171  
**Margulis F.** P070  
**Margusino L.** P182  
**Marhuenda C.** 050  
**Marín C.** 008, 024, P098, P144  
**Marín F.** P223  
**Marín L.** 078, P161, P216  
**Marín L.M.** P096, P168  
**Marin-Gutzke M.** 104  
**Marini M.** P095, P204  
**Marovelli L.** P001  
**Marqués E.** 075  
**Marqués M.** P069  
**Martí J.** P099, P101  
**Martín J.A.** P064  
**Martín A.L.** 096, P065  
**Martín D.** P048, P049  
**Martín J.** P048, P049, P175, P177, P178, P179, P188, P192  
**Martín P.** 038, 040, 041, P128, P134  
**Martínez A.** 082, 083, P025, P026, P032, P034, P072, P193  
**Martínez J.** P221  
**Martínez J.A.** P196  
**Martínez L.** P175, P176, P177, P178, P192  
**Martínez M.** P022, P060  
**Martínez V.** P175, P177, P178, P179, P192  
**Martínez-Dolz L.** 108, P188  
**Martínez-Ortiz L.** 108
- Martino E.** 007, P140, P163  
**Martins L.** P203  
**Martorell J.** 059, 091, P030, P051, P217  
**Massip M.** P126  
**Mateo A.** 108  
**Mateo M.** P132  
**Mateos J.** P022, P027, P060  
**Mayorga M.** 002  
**Mayosky A.** P194, P195  
**Mazuelos F.** P162  
**Medina J.** P050  
**Medina M.** P057  
**Medina-Pestana J.O.** 017, 044, P017, P041, P042, P073  
**Memba R.** 012, P152  
**Menchón J.M.** P159  
**Mendaza P.** P180  
**Mendes A.A.** 092  
**Mendiluce A.** P048, P049  
**Meneu J.C.** 027, 037, 064, 075, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P139, P160, P166, P168  
**Merino C.** P189  
**Mesa D.** P189  
**Mestre M.** 058, P222  
**Milà J.** 091, P030  
**Millán O.** 059, P051, P217  
**Minguela A.** 078, P161, P223  
**Mir J.** 009, 010  
**Mir M.** 097, P077, P078  
**Miralles A.** P194, P195  
**Miranda B.** P211  
**Mirellis E.** 104  
**Miró J.M.** P217  
**Miró V.** P175, P178, P179  
**Misis M.** 013  
**Mittal N.** 102  
**Molina J.** P156  
**Molina M.** 101  
**Molleví D.G.** 057, 058, P222  
**Moneva E.** P130, P131  
**Monforte V.** 052, P201  
**Mons R.** 054, P200  
**Montanyá X.** P008  
**Montañés R.** P010  
**Montejo M.** P142  
**Montes O.** P161  
**Montes-Ares O.** 078  
**Montferrer N.** 050, P115  
**Montoya M.** 055, 056, 074, P094, P103, P150, P151, P154, P221, P223, P224, P226  
**Montoya M.J.** P137, P209, P225  
**Moraleda G.** 038, P132  
**Morales A.** P216  
**Morales E.** 082, 083, P003, P004, P025, P026, P031, P032, P034
- Morales J.** 069  
**Morales J.M.** 003, 047, 071, 073, 080, 082, 083, P003, P004, P014, P015, P025, P026, P031, P032, P034, P047, P052, P055, P071, P072  
**Morales P.** 049, 051, P197, P198, P199  
**Morán J.E.** P181, P193  
**Morant P.** 051, P197  
**Moreira S.R.** 070, P016, P017, P042  
**Moreno A.** 027, 050, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P134, P166, P168, P169, P196  
**Moreno C.** 063  
**Moreno D.** P005  
**Moreno E.** 027, 037, 064, 075, 116, P090, P096, P097, P100, P102, P139, P160, P166, P168  
**Moreno I.** P199  
**Moreno J.** 038, 040, 088  
**Moreno J.M.** P133, P143, P146, P147, P149, P162  
**Moreso F.** 001, 004, P035  
**Morosco I.** 061, P173  
**Mota A.** 003  
**Motegi S.A.** P042  
**Moya M.R.** 078, P161, P216  
**Mulero M.C.** 033  
**Munitiz V.** 055, 056, P223, P224  
**Muñiz J.** 106, P173, P186  
**Muñiz M.L.** P086  
**Muñoz A.** 055, 056, P221, P223, P224  
**Muñoz C.** P020  
**Muñoz I.** 090, P184, P189  
**Muñoz L.** P130  
**Muñoz M.** P088  
**Muñoz M.A.** 080, 083, P014, P031, P032, P034, P047, P071, P072  
**Muñoz P.** 110  
**Murcia J.** 028, 079, 101, 104, 115, P088, P091, P114, P119  
**Murio E.** 062, 066, P113, P171  
**Muro M.** 078, P161  
**Muxi A.** P190
- 
- N**
- Näf S.** 098  
**Naranjo P.** P062  
**Navarro A.** 119, 120, P212  
**Navarro E.** 004  
**Navarro J.** P130, P131  
**Navarro J.L.** P221

Navarro N. P157  
 Navasa M. 035, 036, 039, 112  
 Naya C. P173, P182  
 Nery J.R. 102  
 Net M. 065, 120, P121, P206, P211  
 Neumayer H.H. 072  
 Nicholson M. P080  
 Nicolás J. 015  
 Nieto C. 118  
 Nieto J. P083, P084, P085  
 Nishida S. 102  
 Niubò J. P061  
 Nogueira P.C.K. P041  
 Nolasco F. P063  
 Novás S. P202, P204  
 Novoa D. P067  
 Núñez J. P185  
 Núñez O. P156  
 Nuño E. P003  
 Nuño J. 038, 040, 079, 101, 104, 115, P088, P091, P108, P111, P114, P119, P164, P165, P169

## O

Obispo A. P104  
 Octavio M.C. P194, P195  
 Olague J. P177  
 Olivares J. P020  
 Oliveira F. P203  
 Oliveras A. P053, P054, P077, P078  
 Olmedilla L. P105, P106, P107, P128  
 Oppenheimer F. 005, 018, 022, 042, 072, 080, 082, 091, 100, P006, P008, P025, P030, P033, P051, P055, P064, P196  
 Orbe J. P087  
 Ordóñez A. P181, P193  
 Ortega D. 061  
 Ortega F. 048, P005  
 Ortega J. 054, P112, P113, P115, P116, P117, P118, P200  
 Ortega P. P100  
 Ortega R. P056  
 Ortega T. P005  
 Ortigosa J. 111  
 Ortiz C. 027, P102  
 Ortiz D. 009  
 Ortiz F. 094, P010, P028, P029, P074, P075, P076  
 Ortiz I. 010  
 Ortiz J. 107, P142  
 Ortiz M. 082, P025  
 Ortiz P. 109, 111, P183  
 Ortuño J. 043, 048, P044, P045,

P046, P055, P059  
 Ortuño T. 083  
 Orús J. 107, P190  
 Osa A. 108, P176, P178, P188, P192  
 Osca J. P177, P178, P192  
 Osuna A. P023  
 Otero A. P095, P145, P167  
 Otón E. 040, P132  
 Overkamp D. 099

## P

Padró J.M. P191  
 Páez G. P212  
 Palacios M.G. P120  
 Palazzo S. 068  
 Palencia M. 108, P175, P176, P179, P188  
 Palenciano C.G. 055, 056  
 Pallardó L. 019, 021  
 Pallardó L.M. P055  
 Palomar R. 002  
 Palomo J. 088, 110  
 Palou E. 034, P218  
 Paniagua M.J. 106, P173, P182, P186  
 Parada C. P136  
 Pardo O. P148  
 Paredes D. 015, 119, P006, P092, P206  
 Pares A. 039  
 Parra G. P057  
 Parrilla P. 008, 024, 074, 078, P077, P094, P098, P103, P137, P144, P150, P151, P154, P161, P208, P209, P210, P223, P225, P226  
 Pascual J. 043, 045, 048, 095, P044, P045, P046, P058, P059  
 Pascual M. P205  
 Paul J. 073  
 Pemán J. 051  
 Pereira J.R. 109, 111, P180, P187  
 Peralta C. P124, P125, P127, P129  
 Peralta Uroz C. P126  
 Pereira M. P203  
 Pereira P. 021, P022, P023P027, P060  
 Perez F. P168  
 Pérez B. P139  
 Pérez D. 008  
 Pérez F. 107, P190  
 Pérez J. 107  
 Pérez J.L. P061  
 Pérez J.M. P105, P106, P107, P128

Pérez M. 033, P060  
 Pérez P. P174  
 Pérez R. 093  
 Pérez-Villa F. 122  
 Pérez-Calderon R. P056  
 Perez-Cerdá F. P100  
 Pestana M. 092  
 Petersen P. 099  
 Pi F. P120  
 Picazo M. P010, P074, P075, P076  
 Pino-Chávez G. 055, 056, P224  
 Piñera C. 096, P018, P065  
 Piñero A. P098  
 Plana M. P217  
 Plaza G. P110  
 Plaza J.J. P064  
 Polo C. P061  
 Pomar J.L. 122, P174  
 Pons J.A. 008, 074, P094, P103, P137, P150, P151, P154, P225  
 Pont T. 118  
 Pou L. 052, 077, P082, P116, P201  
 Pozo P. P130  
 Praga M. 083, P003, P026, P031, P034  
 Prats D. 003, 069, 071, 073, P062, P069  
 Prats R. P001  
 Prieto O. P148  
 Prieto G. 6  
 Prismich G. 070  
 Puig J.M. 097, P012, P053, P054, P077, P078  
 Pujal J.M. 032  
 Pujante D. P013, P043  
 Pujol R. 034, P218  
 Pulpón L.A. 053, 087, 109, 111, P180, P183, P187  
 Pumarola T. P217  
 Puñal J. P067  
 Purroy A. P043

## Q

Quesada A. P175, P179  
 Quijano Y. 079, 101, 104, 115, P088, P091, P108, P111, P114, P119, P132, P164  
 Quintana E. P193  
 Quintanilla N. P086  
 Quintela J. P204  
 Quiroga O. P148  
 Quiroz Y. P057

## R

R. Algarra G. P022  
 R. de Angulo D. P154  
 R. Romano D. 075  
 Rabanal J.M. 054, P200  
 Rabasa J.M. P194, P195  
 Rafecas A. 012, 025, 063, 076, P093, P136, P152, P155, P170  
 Ramírez I. P048  
 Ramírez J. 122  
 Ramírez P. 008, 024, 055, 056, 074, P094, P098, P103, P137, P144, P150, P151, P154, P161, P208, P209, P210, P221, P223, P224, P225, P226  
 Ramírez R. 093, P056  
 Ramos A. P003  
 Ramos E. 012, 025, 076, P093, P136, P152  
 Ramos G. P008  
 Ramos L. P158  
 Real M. P008  
 Rebollo P. P005  
 Recasens M. 098  
 Reganon E. P175, P177, P178, P179, P192  
 Regueiro M. P186  
 Reig M. P104  
 Reimão J. P063  
 Rengel M. 021, P064  
 Rengel M.A. P081  
 Requena M.V. 014  
 Revilla J. P146  
 Revilla Y. P003  
 Rial M. 068  
 Ribas S. P159  
 Ribera A. 034, P218  
 Ricart M.J. 098, 100  
 Ridao N. P069  
 Riera L. P205  
 Riera M. 006  
 Rigol M. 059, 122  
 Rimola A. 035, 036, 039, 112, P092, P127, P129, P196  
 Rincón D. P105, P106  
 Ríos A. 055, 056, P094, P103, P137, P150, P151, P154, P208, P209, P210, P221, P223, P224, P225, P226  
 Rivas P. P196  
 Rivera M. 110  
 Rivera M.E. P044, P045, P046  
 Rivero M. 021, 048  
 Robles R. 008, 009, 010, 024, 074, P094, P098, P103, P137, P144, P150, P151, P154  
 Roca J. 089, P185, P194, P195

- Rodes J. 039, 112  
**Rodicio J.L.** 080, 083, P031, P034, P071, P072  
**Rodrigo E.** 084, 096, P018, P065  
**Rodrigo-Laiz G.** 113, 117, P089  
**Rodrigues J.** P063  
**Rodríguez A.** 019, P055  
**Rodríguez B.** P057  
**Rodríguez C.** 110  
**Rodríguez E.** P159  
**Rodríguez G.** P060  
**Rodríguez J.A.** P186  
**Rodríguez J.C.** 007, P140, P163  
**Rodríguez J.M.** 024, P144  
**Rodríguez M.** 090, P184, P189  
**Rodríguez N.M.** P209  
**Rodríguez-Barbosa J.I.** 030, 074  
**Rodríguez-Gago M.** 074  
**Rodríguez-Laiz G.** P099, P101  
**Rodríguez-Montalvo C.** P135  
**Roig E.** 107, 122, P190, P191, P196  
**Rojas M.** P011  
**Rojo I.** 059, P051, P217  
**Roman A.** 050, 052, P201  
**Romera M.A.** 105  
**Romero E.** P104  
**Romero R.** P002, P036, P037, P038, P066, P067  
**Romo E.** 090, P172, P184, P189  
**Roqué M.** 122  
**Ros E.** 005  
**Rosales A.** 094  
**Rosales B.C.** P068  
**Roselló-Catafau J.** P123, P125, P126, P127, P129  
**Rossi P.C.** 029  
**Rossich E.** P013, P043  
**Rotellar O.** P148  
**Rovira M.** P196  
**Rubio E.** P133, P143  
**Rubio E.E.** P146, P147, P149, P162  
**Rueda O.** P179  
**Rueda J.** P176, P177, P188  
**Rueda L.** 108  
**Rufi G.** 025  
**Ruilope L.M.** P004  
**Ruiz A.** 015, 065, 119, 120, P212  
**Ruiz D.** 074, P137, P150, P151, P208, P221, P225, P226  
**Ruiz J.C.** 002, 003, 084, 096, P018, P064, P065  
**Ruiz L.** 104, P088  
**Ruiz M.** 090, P184  
**Ruiz P.** 014  
**Rullan C.** P194, P195
- 
- S**  
**S. Vizcaino A.** 055  
**Sabaté A.** 025, 063, P093, P170  
**Sachs D.H.** 030  
**Sainz Z.** 094, P010, P028, P029, P074, P075, P076  
**Salar A.** 097  
**Salas C.** P187  
**Salavert M.** 049, 051  
**Salcedo M.** P156  
**Salgado O.J.** P068  
**Salido E.** P223  
**Samada M.** P158  
**Sampaio S.** 092  
**Sánchez L.** P118  
**Sánchez A.** 056, 074, 088, P055, P062, P069, P221, P225  
**Sánchez D.** P066, P067  
**Sánchez E.** P177  
**Sánchez F.** 008, 024, P094, P098, P137, P144, P150, P151, P161  
**Sánchez J.** 016, P020, P055, P064  
**Sánchez M.J.** 060, P220  
**Sánchez P.** P219  
**Sánchez V.** P133, P216  
**Sánchez Turrión V.** P149  
**Sánchez-Bueno F.** 074, 078, P103, P154  
**Sancho M.** P178  
**Sangro O.** P148  
**Sanromà M.** P207  
**Sansano T.** P094, P103, P154  
**Santamarina I.** P220  
**Santos J.** P158  
**Santos P.** 065  
**Santoyo J.** 009, 010  
**Sanz A.** P064  
**Sanz G.** 107, 122  
**Sanz J.** P107  
**Sanz S.** 096, P018, P065  
**Sanz V.** P035  
**Sanzol R.** P170  
**Sarmento A.** P203  
**Sarriá J.** 101  
**Sarrias X.** P035  
**Saura E.** 089, P185, P194, P195  
**Sayago M.** P027  
**Schiavelli R.** P070  
**Seca R.** P203  
**Segoloni G.** P058  
**Segovia J.** 053, 087, 105, 109, 111, P180, P183, P187  
**Segura B.** 055, P223, P224  
**Segura C.** 090, P172, P189  
**Sellés C.** P095
- 
- Serafin A.** P125, P126, P127, P129  
**Serón D.** 001, 004, P061  
**Serrano J.** P104  
**Serrano S.** 097, 105  
**Serrano T.** 035, 058, P138  
**Short C.** P080  
**Sierra M.P.** P071, P072  
**Silva J.A.** 105  
**Silva L.** 111  
**Silva Jr. H.T.** 044, P017, P041, P042, P050, P073  
**Silván M.** 007  
**Simon J.M.** P021  
**Simonsen S.** 087  
**Sitges M.** P190  
**Solà A.** 103, P120, P122, P123  
**Solà R.** 021, 094, P010, P028, P029, P055, P074, P075, P076  
**Solanes N.** 059, 122  
**Solares G.** P109, P140, P163  
**Solé A.** 049, 051, P197, P198, P199  
**Solé M.** 091  
**Soler J.** 050  
**Soler M.J.** 097, P077, P078  
**Soriano A.** P131, P157  
**Spinelli G.A.** P017  
**Starling R.** 087  
**Suárez A.** P005  
**Suárez A.M.** P079  
**Suárez F.** 035, P095, P145  
**Suárez M.J.** P142  
**Suárez O.** P214  
**Suárez Lopez F.** P167  
**Suciu-Foca N.** 029  
**Sulbarán P.C.** P068  
**Sykes M.** 030
- 
- T**  
**Taberner J.M.** 048  
**Tabuyo T.** 106  
**Tamayo M.** P104  
**Tato A.** 043, P044, P045, P046  
**Tato J.A.** P059  
**Tavares I.** 092  
**Teixeira M.** P203  
**Ten F.** P175, P192  
**Tenorio M.** P044, P045, P046  
**Tenorio M.T.** 043, P059  
**Teruel J.L.** P044, P045, P046  
**Teruel L.** 089  
**Testillano M.** P142  
**Tijerina L.** P135  
**Tomás E.** P047  
**Torío A.** 078, P161
- 
- Toro F.J.** P060  
**Toro J.** P022, P027  
**Torras J.** 006, 012, 025, 076, P093, P136, P152, P205  
**Torrecilla J.A.** 050  
**Torregrosa J.V.** 072, P030, P033, P080  
**Torrente J.** P069  
**Torres A.** 018, P014, P015, P031, P032, P033, P071  
**Torres D.** P094, P103, P154  
**Torres J.** 049, 051, P197, P198  
**Torres T.** 013  
**Tovar J.** 101  
**Tovar J.A.** 028, 115, P119  
**Tremosa G.** P159  
**Trias E.** 015, P006, P092, P206, P212  
**Trias E.** 119, 120  
**Turrión V.** 009, 010  
**Tuzcu E.M.** 087  
**Tzakis A.** 102
- 
- U**  
**Ugarte J.C.** P214  
**Urbizu J.M.** P087  
**Ussetti P.** 053  
**Uzcategui E.** P101
- 
- V**  
**Valantine H.** 086  
**Val-Bernal J.F.** 002  
**Valdés C.** 118, P005  
**Valdés F.** P055, P219  
**Valdivia J.** P214  
**Valdivia M.A.** P027  
**Valdivieso A.** 009, P142  
**Valentín M.** 082, P014, P015, P026, P031, P032, P034  
**Valero R.** 015, 065, P121, P212  
**Vallejo G.** P159  
**Vallés F.** 090, P172  
**Vallo A.** P021  
**Valvidieso A.** 010  
**Vargas A.** 074, P150, P151  
**Vargas V.** P141  
**Varo E.** 009, 010, P066, P067  
**Varona B.** P130  
**Vázquez A.** P214  
**Vázquez E.** 106, P182, P186  
**Vázquez J.** P213  
**Vázquez S.** 012, 076, P053, P054, P078  
**Vázquez-Rodríguez J.M.** P173  
**Vela E.** 081, P155, P191, P207  
**Ventura A.** P203

**Verdaguer R.** 103  
**Verde E.** P081  
**Viana R.** 102  
**Vicente E.** 079, 104, 115, P088, P111, P119, P134, P164, P165, P169  
**Vicente R.** P199, P207  
**Vidal A.** 006  
**Vidal E.** 042, P051, P217  
**Vidal-Barraquer F.** P077, P078  
**Viebahn R.** 099  
**Vigano M.** 086  
**Vila A.** P021, P082, P083, P085  
**Vila L.** P075  
**Vila V.** P175, P177, P178, P179, P192

**Vilalta R.** P082, P083, P084, P085  
**Vilardell J.** P155, P207, P211  
**Villarrodona A.** 015, 065, 119, P006, P092, P121  
**Vilela D.** 016  
**Villa M.** P193  
**Villafruela J.J.** 095, P044, P045, P046  
**Virto J.** P087  
**Visa J.** 023, 039, 112, 113, 117, P089  
**Vives J.** 059, P051  
**Vizcaíno S.** P224  
**Vlad G.** 029

---

## W

**Weppler D.** 102  
**Worner F.** P194

---

## X

**Xavier P.** 092  
**Xiol X.** 012, 025, 076, P152

---

## Y

**Yarilina A.** 029  
**Yélamos J.** 055, 074, P224, P226  
**Yeste D.** P117  
**Ysa A.** P077, P078

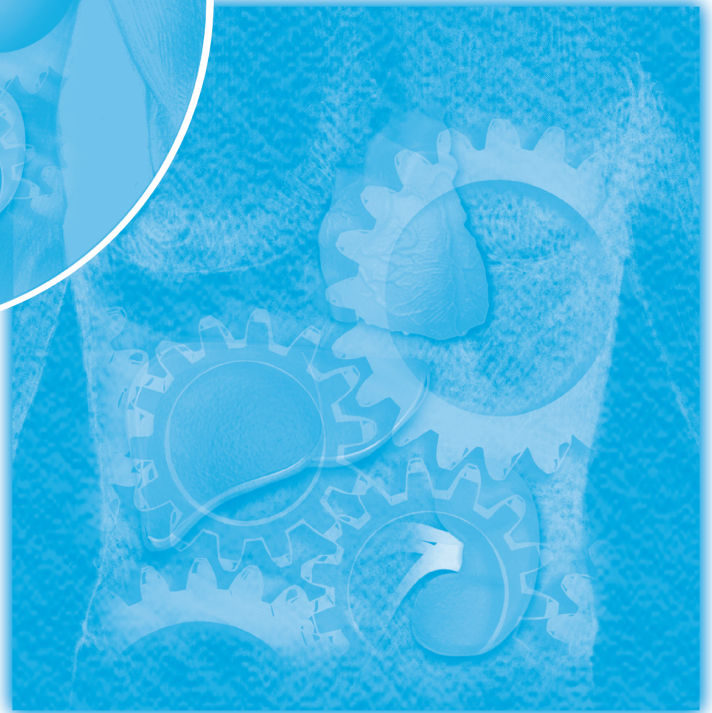
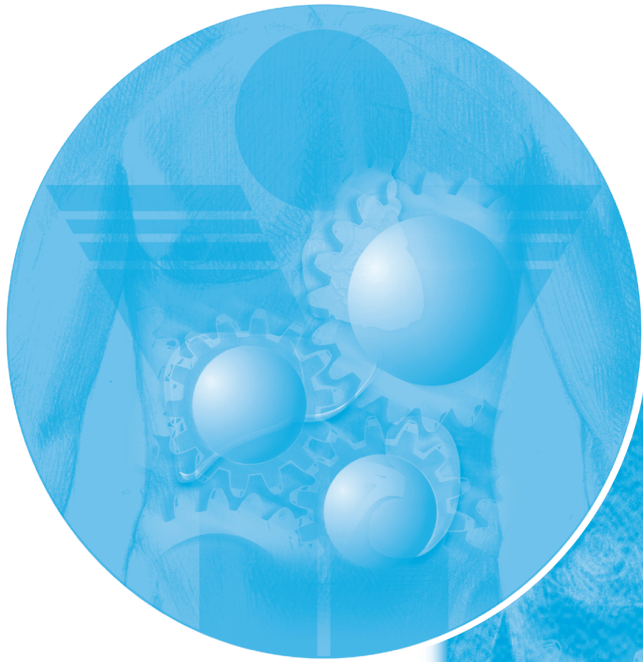
---

## Z

**Zambón D.** 005  
**Zaragoza C.** P162  
**Zárraga S.** 021, P086, P087  
**Zarzosa G.** 079, 104, 115, P088, P108, P111, P119  
**Zhao G.** 030  
**Zorio E.** 108  
**Zubimendi J.A.** 002, 084, 096, P065  
**Zurbano F.** 054, P200



Porque la mejor máquina  
merece el mejor manejo



Combinaciones  
de baja toxicidad

 Farma

Asegura el rendimiento



La búsqueda  
de la  
**calidad**  
en el desarrollo



La  
**pasión**  
en el  
**compromiso**  
con la investigación



El  
**deseo**  
de mejorar  
la **salud** y la **vida**

**Investigamos** para mejorar  
la **calidad de vida** de los  
pacientes **trasplantados**

 **Fujisawa**