

# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	V
<b>Foreword</b> .....	VI
<b>Criterios ampliados de donantes de órganos</b>	
Donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis B, C y HTLV-1	
<i>C. Lumbreras</i> .....	1
Donantes fallecidos por intoxicación aguda	
<i>F. Caballero</i> .....	3
<b>Trasplante hepático en patología maligna</b>	
Trasplante hepático en patología tumoral en el niño	
<i>M. López Santamaría</i> .....	6
Resección o trasplante en el hepatocarcinoma	
<i>C. Margarit</i> .....	7
Indicaciones extendidas en el hepatocarcinoma	
<i>J. Bruix y M. Varela</i> .....	10
<b>Nuevas posibilidades en el trasplante de células</b>	
Cell therapy: A tool to treat focal cartilage lesions	
<i>M.J. Gimeno, E. Maneiro, E. Rendal and F.J. Blanco</i> .....	13
<b>Donación y preservación de órganos</b>	
Donación a corazón parado	
<i>J.R. Núñez y F. del Río</i> .....	15
<b>Inmunosupresión en el trasplante pulmonar</b>	
Tratamientos de inducción en el trasplante de pulmón	
<i>M.M. de la Torre</i> .....	19
Avances en la prevención de la bronquiolitis obliterante	
<i>A. Solé</i> .....	24
Anticalcineurínicos en el trasplante pulmonar	
<i>C. Bravo</i> .....	28
Inhibidores de la mTOR en el trasplante pulmonar	
<i>P. Ussetti</i> .....	31
<b>Avances técnicos en el trasplante hepático</b>	
El trasplante hepático dominó o secuencial	
<i>J. Figueras</i> .....	34
Auxiliary liver transplantation	
<i>N.D. Heaton</i> .....	35

### Immunosupresión en el trasplante renal

Steroid-sparing strategies	
<i>C. Ponticelli</i> .....	35
New trends in immunosuppressive therapy for simultaneous pancreas and kidney transplantation	
<i>J.-P. Squifflet</i> .....	38

### Trasplante hepático en el receptor de riesgo

Portal thrombosis	
<i>R. Charco, J. Fuster, C. Fondevila, J. Ferrer, E. Mans and J.C. García-Valdecasas</i> .....	38
Trasplante hepático en pacientes de riesgo: síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar	
<i>P. Taurà, G. Martínez Pallí, J. Balust, J. Beltrán y E. Zavala</i> .....	40

### Donante marginal en el trasplante renal

Expanded criteria donors for kidney transplantation	
<i>R.M. Merion</i> .....	43

### Trasplante urgente de órganos en España

Urgencia cardiaca y sus resultados	
<i>L. Almenar</i> .....	46
Urgent lung transplant in Spain	
<i>A. Román, V. Calvo, P. Ussetti, R. Lama, J.M. Borro, F. Zurbano, A. Pacheco, F. Morell, A. Solé, A. Salvatierra and J. Cañón</i> .....	47
Urgencia hepática y sus resultados	
<i>F. Sánchez Bueno</i> .....	51

### Inmunobiología y tolerancia

Plasmacytoid dendritic cells: <i>In vivo</i> regulators of alloimmune reactivity?	
<i>M. Abe, B.L. Colvin and A.W. Thomson</i> .....	55
Linfocitos reguladores y tolerancia inmunológica	
<i>A. Sánchez-Fueyo</i> .....	58

### Immunosupresión en el trasplante cardiaco

Calcineurin inhibitors in heart transplantation	
<i>M.G. Crespo-Leiro</i> .....	61
Experiencia con inhibidores mTOR en el trasplante cardiaco	
<i>M. Manito</i> .....	61

### Riesgo cardiovascular en el trasplante renal

Estudio prospectivo de las complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal	
<i>R. Marcén en representación del Forum Renal</i> .....	64
Endothelial dysfunction after kidney transplantation	
<i>A.J. Jardine</i> .....	66

### Immunosupresión en el trasplante hepático

Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function: A review	
<i>E. Varo</i> .....	66
Alternativas a los anticalcineurínicos en la inmunosupresión de mantenimiento	
<i>I. Bilbao, C. Dopazo, E. Castro, L. Pou y C. Margarit</i> .....	69

HCV and immunosuppression: Lesson learned from the observation of the positive impact of complete weaning off immunosuppression on the “natural” history of hepatitis C virus recurrence in liver grafts <i>G. Tisone</i> .....	72
<b>Infecciones en el trasplante de órganos</b>	
Trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH <i>J.M. Miró</i> .....	73
<b>Rechazo agudo en el trasplante renal</b>	
Significance of donor-specific antibodies in acute rejection <i>H.E. Feucht</i> .....	74
Recent advances in the treatment of acute humoral rejection <i>M. Pascual</i> .....	76
Cytotoxic effectors of acute rejection <i>C. Süsal, C. Cyer and S. Pelzl</i> .....	78
<b>Tratamiento de la insuficiencia hepática aguda</b>	
Tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en la infancia: experiencia con el MARS <i>J. Ortega</i> .....	82
Bioartificial liver - Current status <i>L.M. Neuhaus and P. Neuhaus</i> .....	86
<b>Trasplante de órganos torácicos</b>	
Tratamiento con vasodilatadores en la hipertensión pulmonar <i>P. Escribano</i> .....	89
<b>Trasplante de donante vivo</b>	
Living donor lobar lung transplantation <i>M.L. Barr</i> .....	90
Living donor kidney transplants <i>J.S. Najarian</i> .....	91

## PRÓLOGO

---

El 8º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament tuvo lugar en Barcelona del 6 al 9 de febrero de 2005. Desde 1985, año en que se celebró el primer congreso de nuestra sociedad, uno de los objetivos primordiales ha sido atraer a todos los profesionales implicados en los programas de trasplante de España y, progresivamente, extender esta invitación a los colegas portugueses y latinoamericanos. La asistencia de 650 delegados, incrementándose otra vez en un centenar con respecto al último congreso, pone de manifiesto que seguimos consolidando el objetivo de que ésta sea la reunión de trasplante de órganos y tejidos más importante de nuestro país.

Durante estos tres días de intensa actividad científica se presentaron más de 400 comunicaciones orales y pósteres por parte de casi todas las unidades de trasplante de España. Creo que la reunión fue un fiel reflejo de la intensa actividad de trasplante de nuestro país, que es el líder mundial en donación de cadáver y en trasplantes de riñón y de hígado. Más de un centenar de estos trabajos serán publicados en un número especial de *Transplantation Proceedings*.

El programa científico se completó con cuatro sesiones plenarias y dieciséis sesiones de actualización que cubrieron los aspectos más novedosos y de actualidad del trasplante y cuyas ponencias fueron presentadas por más de sesenta profesores invitados, tanto nacionales como extranjeros. En este libro y el CD-ROM adjunto están incluidas prácticamente todas las ponencias de dichas sesiones plenarias y de actualización. Quiero agradecer profundamente a todos los profesores invitados, en primer lugar, su participación en nuestro congreso, contribuyendo con ello de manera decisiva al éxito del mismo, y en segundo lugar, su autorización para disponer de su presentación con la grabación de la voz y la imagen. A los profesores que además han escrito las ponencias que se presentan en el libro les agradezco doblemente su esfuerzo. Este material nos permite ofrecer a todos los participantes en el congreso y a la comunidad científica de trasplante un libro que, sin duda, constituye una puesta al día de extraordinario valor en el campo del trasplante de órganos y tejidos.

Finalmente, quiero señalar que sin la contribución extraordinaria de la industria farmacéutica, y en especial de Novartis, Fujisawa y Roche, no hubiese sido posible lograr un congreso de este nivel. Prous Science ha colaborado extraordinariamente con su experiencia editorial y en el campo de las nuevas tecnologías para poder ofrecer el presente libro, el CD-ROM y el webcast. A todos ellos, así como a AOPC y a todos los miembros del comité organizador, quiero agradecer una vez más su esfuerzo y dedicación tanto en la organización como en el desarrollo del congreso.

**DR. CARLOS MARGARIT**

President de la Societat Catalana de Trasplantament  
Presidente del 8º Congreso

## FOREWORD

---

The VIII Congress of the Catalan Transplantation Society (CTS) was held in Barcelona on 6-9 February 2005. Since 1985, when the first congress was held, our aim has been to attract all Spanish professionals involved in transplantation and to extend an invitation to Portuguese and Latin American transplant surgeons and physicians. This goal has been achieved again this year, as 650 delegates were in attendance, an increase of 100 on the previous congress. In the three days of intense and extremely busy scientific activity, 400 oral and poster presentations were provided by members of almost all of the transplant units in Spain. This meeting served to mirror the busy and high level of transplant activity in our country. In the last 20 years, Spain has become a world leader in transplantation, as a result of it having the highest cadaveric donor rate in the world. More than 100 manuscripts presented at this congress will be published in a special volume on *Transplantation Proceedings*.

The scientific program comprised four plenary and 16 state-of-the-art sessions, covering the most important topics of organ and tissue transplantation, as well as organ donation and basic sciences, and was presented by more than 60 outstanding invited national and international professors. Nearly all lectures from invited speakers were recorded and are now available in this book and on CD-ROM.

I wish to offer my sincere thanks to all guest professors for accepting our invitation to participate in the congress as their contributions were essential for the success of the meeting, and also for allowing us to record the presentation for this book and CD-ROM.

Finally, I would like to mention the extraordinary contribution we received from pharmaceutical companies, particularly from Novartis, Fujisawa and Roche. Without them such a high-level congress would have not been possible. Prous Science has also achieved a great task, thanks to its publishing experience in new technologies. I would like to thank all of them, as well as AOPC and all members of the organizing committee for their effort and dedication to the organization and the development of the congress

**CARLOS MARGARIT, MD, PHD**

President of the Catalan Transplantation Society  
President of the 8th Congress

## DONANTES CON SEROLOGÍA POSITIVA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B, C Y HTLV-1

**C. Lumbreras**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital "Doce de Octubre". Universidad Complutense de Madrid.*

La creciente disparidad entre el número de candidatos en lista de espera para recibir un trasplante y las disponibilidades reales de órganos para realizarlo se ha convertido en el principal obstáculo que los pacientes que necesitan un trasplante encuentran en su camino. Incluso en países que, como España, poseen una ejemplar organización para la obtención de órganos para trasplantes, cada año los pacientes en lista de espera son más numerosos.

En estas circunstancias, los profesionales implicados en el trasplante de órganos tienen la obligación de valorar con extremo cuidado la decisión de rechazar un donante como no válido, huyendo de la obtención sólo de donantes "ideales" y tendiendo a la aceptación de órganos antes considerados como "marginales".

En muchas ocasiones, la decisión de rechazar un órgano es consecuencia del riesgo de transmisión de una enfermedad infecciosa desde el donante al receptor, por lo que ésta es un área que podría mejorar en la obtención de órganos viables.

En la presente ponencia se revisan los riesgos de transmisión de VHC, VHB y HTLV-I a través del trasplante de órganos y las posibilidades de minimizar esos riesgos aprovechando al máximo los órganos disponibles.

### Donantes con serología positiva para VHC

La infección por VHC afecta a 150 millones de personas en el mundo y es la principal causa de hepatopatía crónica y hepatocarcinoma en el mundo occidental. La prevalencia de esta infección en donantes de órganos en España es aproximadamente del 2%.

La probabilidad de transmisión de la infección por VHC a través de un trasplante a un receptor seronegativo oscila entre el 50% y el 70%, si la infección se define por una serología positiva, y es del 100% si lo que se determina es la presencia del ARN del virus. La historia natural de esta infección en el receptor es variable, pero en general el curso hacia formas graves de hepatopatía crónica es más frecuente y precoz que en el paciente inmunocompetente. Este hecho ha limitado la utilización de injertos procedentes de donantes seropositivos en receptores seronegativos a circunstancias desesperadas en las que, o bien la situación clínica del receptor no permite demoras, o bien sea extremadamente difícil conseguir otro órgano adecuado. Por otra parte, es obligación de los responsables de los programas de trasplante en estos casos ofrecer una completa información sobre los riesgos de esta situación y obtener un consentimiento informado.

La situación es totalmente diferente en el caso de los receptores ya infectados por VHC antes del trasplante. En efecto, la experiencia de los últimos años demuestra que la evolución de receptores de un trasplante renal o hepático infectados por VHC que reciben un órgano de un donante seropositivo para VHC es similar a la de los que lo reciben de un donante no infectado por este virus. Algunos autores han mostrado cierta preocupación por la posible discordancia entre el genotipo que infecta al donante y el que infecta al receptor, y que el de éste sea más agresivo. En España, más del 80% de los receptores están infectados por el genotipo 1, que es el más patógeno, por lo que esta posibilidad es rara. En todo caso, en el trasplante hepático sí parece prudente hacer una biopsia del injerto para descartar la presencia de fibrosis significativa.

### Donantes con serología positiva para VHB

El VHB infecta a 350 millones de personas y es también una causa importante de hepatopatía crónica y hepatocarcinoma. Afortunadamente, los programas de prevención y vacunación han disminuido de manera significativa la

prevalencia de esta infección en España. Tradicionalmente, la presencia/ausencia de infección activa por VHB se ha medido mediante la determinación del HbsAg. De esta manera, el 1% de los donantes en España son HbsAg +.

La experiencia acumulada entre los años 1970 y 1990 en el trasplante renal muestra que la transmisión de la infección del VHB a través del trasplante de órganos a un receptor seronegativo para el virus es cercana al 100%. Las consecuencias de la infección en el receptor son variables, pero la frecuencia de hepatitis crónica en el paciente trasplantado parece elevada, y algunas series muestran una reducción en la supervivencia de estos pacientes a medio o largo plazo. Más interesante aún es la observación de que ni siquiera la administración profiláctica a estos receptores seronegativos de inmunoglobulina específica frente al VHB elimina el riesgo de adquirir la infección. Tampoco la existencia de anticuerpos frente a HbsAg, con o sin Anti-HBc, en los receptores es capaz de protegerlos de la infección por VHB.

Parece, por tanto, prudente desaconsejar la donación de órganos procedentes de donantes HbsAg + para receptores seronegativos, excepto en casos desesperados, receptores ancianos o con grandes dificultades para encontrar un donante adecuado. En esos casos se deberá obtener un consentimiento informado y administrar profilaxis con inmunoglobulina específica y, si es necesario, lamivudina.

A principios de la década de los noventa del pasado siglo, comenzaron a publicarse datos de la transmisión de la infección del VHB a receptores seronegativos de donantes HbsAg – pero anti-HBc +. La experiencia con la donación de sangre no hacía pensar que estos donantes pudieran transmitir la infección por VHB. Sin embargo, en 1995, Wachs y cols. demostraron de manera inequívoca que donantes HbsAg –/antiHBc + podían transmitir la infección al receptor, pero que el riesgo era elevado en el caso del trasplante hepático, y muy bajo en el caso del trasplante de órganos no hepáticos. Otros autores confirmaron esta observación, de manera que muchos grupos de trasplante decidieron rechazar este tipo de donantes, al menos para el trasplante hepático.

En España, esta decisión suponía que entre el 12% y el 18% de los posibles donantes tuvieran que ser rechazados por este motivo, y en países del sudeste asiático esta restricción afectaba a más del 50% de los donantes. Afortunadamente, dos factores han influido en que esta situación haya cambiado desde entonces. El primero es la observación de que la transmisión de la infección procedente de estos donantes depende mucho de la serología del receptor. En efecto, la infección se transmite en más del 70% de los casos si el receptor no tiene anticuerpos frente al VHB, pero es del 0%-13% si el receptor tiene anti-HBs y/o anti-HBc.

El segundo factor a tener en cuenta es la observación de que la administración profiláctica de lamivudina con o sin inmunoglobulina específica elimina, en muchos casos, el riesgo de transmisión de la infección por VHB.

En el momento actual, por tanto, los donantes HbsAg –/antiHBc + se utilizan en el trasplante tanto hepático como no hepático. Lo ideal es que los receptores de esos órganos tengan anticuerpos frente al virus y, dependiendo del riesgo, se administre profilaxis con lamivudina y, en su caso, inmunoglobulina específica.

En España, en el período 1999-2004, casi el 90% de los donantes anti-HBc + han sido donantes efectivos (Dr. Gregorio Garrido –ONT–, comunicación personal).

## **Donante con infección por HTLV-I**

El HTLV-I fue descubierto en 1979 y es el primer retrovirus humano conocido. Como todos los retrovirus tiene un período de incubación muy largo hasta la producción de síntomas, lo que facilita su diseminación. La infección por HTLV-I produce al menos dos enfermedades que aparecen entre 20 y 30 años después de la infección y afectan al 1%-5% de los infectados: una mielopatía subaguda denominada paraparesia espástica tropical y la leucemia/linfoma de células T. Ambas enfermedades son muy graves y su pronóstico es malo.

La distribución geográfica de la infección por HTLV-I es variable, siendo especialmente común en el Caribe, centro y sur de América y las islas del suroeste del Japón. En los países occidentales, incluida España, la infección es excepcional.

La transmisión del virus se produce fundamentalmente de madre a hijo a través de la lactancia, por vía sexual o por transfusiones. Esta última vía ha demostrado ser muy eficaz y, además, acorta el tiempo que transcurre desde la infección hasta la aparición de síntomas.

En el caso del trasplante, su importancia es numéricamente pequeña, habiéndose comunicado casos aislados y en muchas ocasiones dudosos en cuanto a su relación con el trasplante, al utilizar donantes procedentes de zonas donde el virus es endémico. El caso más espectacular, sin duda, es el ocurrido en nuestro país hace pocos años, en el que un donante español hijo de venezolana (zona endémica) infectada por HTLV-I transmitió la infección a tres receptores que, además, desarrollaron mielopatía subaguda antes de dos años de haber realizado el trasplante. La escasa experiencia de otros países con la utilización de donantes con infección HTLV-I no parece tan negativa, pero es razonable adoptar medidas preventivas para que el proceso de donación de órganos no sirva para la extensión de la infección por este retrovirus.

En ese sentido, la segunda edición del documento sobre “Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones” realizado bajo el auspicio de la ONT dice textualmente sobre este tema: “se recomienda el cribado serológico frente a HTLV-I en donantes nacidos o que hayan vivido o viajado a zonas endémicas y familiares de estos inmigrantes y/o viajeros”.

En resumen, y como en otras áreas del proceso de donación, una adecuada valoración de donantes y receptores puede permitir la utilización segura de donantes aparentemente “marginales” desde el punto de vista de la posible transmisión de agentes infecciosos.

## **DONANTES FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA**

### **F. Caballero**

*Servicio de Obtención de Órganos y Tejidos para Trasplante, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.*

### **Epidemiología de los donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda**

Los donantes fallecidos por intoxicaciones agudas pueden representar entre el 0,8% y el 1% del total de donantes cadáveres de órganos según los datos publicados anualmente por las organizaciones europeas (Francia) y norteamericanas (UNOS) de coordinación de trasplantes. Los órganos procedentes de estos donantes pueden suponer el 1,1% del total de órganos trasplantados.

### **Etiología: Tóxicos**

Los productos más frecuentemente implicados en las intoxicaciones agudas letales son los fármacos (principalmente psicotrópicos y analgésicos), las drogas de abuso (cocaína y derivados anfetamínicos) y los productos de uso industrial y doméstico (gases, alcoholes no aromáticos).

### **Causas de muerte encefálica**

La muerte encefálica puede ser en ocasiones la última manifestación de estas intoxicaciones y se puede producir por distintos mecanismos. Las dos causas más frecuentes de muerte encefálica en pacientes fallecidos por intoxicaciones agudas son la anoxia y el edema encefálico. La anoxia encefálica puede ser secundaria a paro cardíaco primario por infarto de miocardio o arritmias graves (antidepresivos, cocaína, éxtasis), o paro respiratorio primario debido a depresión del centro respiratorio (antidepresivos, barbitúricos, benzodiazepinas, etilenglicol, metanol) o secundario a patología pulmonar (cocaína). El edema encefálico puede ser secundario a insuficiencia hepática aguda



provocada por el tóxico (paracetamol, *Amanita phalloides*, éxtasis) o por hiponatremia (éxtasis); en otras ocasiones, la fisiopatología que provoca el edema encefálico es desconocida (etilenglicol, metanol). Otras causas menos frecuentes de muerte encefálica son las hemorragias e infartos encefálicos (cocaína, éxtasis, metanol).

## Consideraciones fundamentales

Ante un donante fallecido por intoxicación aguda se tendrán en cuenta dos consideraciones fundamentales. Primero, hay que evaluar las posibles lesiones estructurales o funcionales de los órganos debidas a las patologías asociadas o concomitantes a la causa de muerte. Segundo, hay que considerar posibles lesiones estructurales que pudieran estar en curso por acción del tóxico y, por otro lado, la posibilidad de transmisión del tóxico al receptor. Es recomendable establecer un intervalo entre la ingestión del tóxico y la extracción de los órganos que permita, en función de sus características metabólicas, su aclaramiento en el donante y vigilar que órganos como el corazón o el hígado no hayan sido finalmente dañados. En donantes fallecidos por intoxicación por metanol, además es aconsejable que los niveles sanguíneos de metanol sean indetectables antes de la extracción de órganos. En los donantes fallecidos por intoxicación por cianuro es recomendable conseguir que los niveles sanguíneos de cianuro sean no tóxicos ( $<7$  mol/l) antes de la extracción de órganos. En intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos (ADT) es aconsejable que las concentraciones plasmáticas de ADT sean inferiores a 2 g/ml, particularmente antes del trasplante hepático. En intoxicaciones por CO los niveles de carboxihemoglobina no permiten predecir el riesgo de lesiones miocárdicas.

## Evaluación donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda

En la evaluación de estos donantes de órganos se han de tener en cuenta unos criterios generales y otros específicos (toxicológicos). La evaluación funcional de los órganos se realizará a partir de parámetros clínicos (historia clínica y exploración física), estructurales (radiología, ecografía, anatomía patológica, etc.) y funcionales (biología, bioquímica). Los parámetros ideales de aceptación de estos órganos para trasplante son: función y ecografía del órgano normales y correcta evaluación macroscópica durante la extracción. Es importante la búsqueda de todas aquellas complicaciones sistémicas descritas en la intoxicación concreta causante de la muerte en el donante. La interpretación de los datos toxicológicos se fundamenta frecuentemente en resultados sanguíneos y urinarios que reflejan parcialmente las concentraciones tisulares.

## Evaluación estructural y funcional de los órganos

La evaluación estructural y funcional de los órganos torácicos y abdominales será la misma evaluación estándar que se realiza en cualquier donante de órganos. La evaluación funcional de los diferentes órganos debe ser dinámica, repetida a lo largo del tiempo, y debe fundamentarse en criterios objetivos.

## Mantenimiento del donante de órganos en muerte encefálica y a corazón latiente

El mantenimiento hemodinámico y ventilatorio de estos donantes desde la muerte encefálica hasta la extracción de órganos debe realizarlo un equipo especializado. Además de las medidas estándares que se aplican en cualquier donante son obligatorias otras medidas específicas. En primer lugar es importante corregir todas las alteraciones sistémicas consecutivas a la intoxicación aguda, principalmente la acidosis láctica metabólica grave asociada.

## Éxito del trasplante de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda

El trasplante de órganos obtenidos de donantes fallecidos por intoxicación aguda por *Amanita phalloides*, antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), barbitúricos, benzodiazepinas, bradifacoum, butano, cianuro, cocaína, etanol, etilenglicol, éxtasis, gammahidroxibutirato, heroína, hidracidas, litio, metanol, monóxido de carbono, paracetamol, organofosforados, plomo, tioridazina, y tricloroetileno se ha realizado sin transmitir la intoxicación a los receptores, sin complicaciones adicionales y sin diferencias en la supervivencia del paciente y el injerto a corto y largo plazo comparados con los trasplantes realizados con los órganos de donantes no intoxicados.

Leikin y cols. publicaron una serie de 17 donantes de órganos fallecidos en muerte encefálica por intoxicación aguda. A partir de estos donantes se realizaron 41 trasplantes de órganos (32 riñones y 9 hígados) en 41 receptores. Treinta y uno de 32 receptores de riñón estaban con injertos normofuncionantes ocho meses después del trasplante. No se produjo transmisión de toxicidad donante-receptor.

Tenderich y cols. publicaron una serie de 19 trasplantes de corazón procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda. La mortalidad precoz en este grupo fue del 11% y la supervivencia a los cinco años del trasplante fue del 74%.

O'Connor y cols. publicaron una serie de 13 donantes de órganos fallecidos en muerte encefálica por intoxicación aguda. A partir de estos donantes se realizaron 42 trasplantes de órganos en 41 receptores. Se realizó seguimiento en 38 (92,7%) de los 41 receptores. Un mes después del trasplante los 38 receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes.

Naya y cols. publicaron una serie de 71 trasplantes renales con injertos de 41 donantes fallecidos por intoxicación aguda. Se realizó seguimiento en 50 receptores (70,4%). La supervivencia del injerto al mes del trasplante fue del 86%. La supervivencia del injerto y el receptor al año del trasplante fue del 80% y el 95,2%, respectivamente.

López-Navidad y cols. publicaron una serie de 38 trasplantes de órganos (29 de riñón, 4 de corazón y 5 de hígado) procedentes de 16 donantes en muerte encefálica por intoxicación aguda por metanol. El postoperatorio inmediato fue favorable en los 38 receptores. La supervivencia del injerto renal y de los receptores al año, tres y cinco años del trasplante fue del 92,6%, 77,8%, y 75%, y 100%, 88,9%, y 83,3%, respectivamente. Al año del trasplante, los tres receptores de corazón y dos de los tres receptores de hígado tenían el injerto normofuncionante.

Komokata y cols. publicaron una serie de 22 trasplantes de hígado procedentes de 22 donantes en muerte encefálica fallecidos por intoxicación aguda. El 95,5% de los 22 injertos tuvieron función inmediata. El periodo medio de seguimiento fue de 52 meses. La supervivencia del paciente y del injerto al año y a los cinco años del trasplante fue del 91% y el 86%, y del 74% y el 70%, respectivamente.

Hantson publicó una serie de 58 trasplantes de órganos (6 de corazón, 2 de pulmón, 9 de hígado, 39 de riñón y 2 de páncreas) con injertos de 21 donantes fallecidos en muerte encefálica por intoxicación aguda. La supervivencia de los receptores al año y a los cinco años del trasplante fue del 50% y el 33% en los trasplantes cardíacos, 100% y 100% en los trasplantes de pulmón, 67% y 67% en los trasplantes hepáticos, 100% y 88% en los trasplantes renales, y 100% y 100% en los trasplantes pancreáticos.

## Conclusiones

El trasplante de órganos obtenidos de donantes fallecidos por intoxicación aguda se ha realizado sin transmitir la intoxicación a los receptores, sin complicaciones adicionales en éstos y sin diferencias en la supervivencia de paciente e injerto a corto y largo plazo comparados con los trasplantes realizados con los órganos de donantes fallecidos por otras causas.

# TRASPLANTE HEPÁTICO EN PATOLOGÍA TUMORAL EN EL NIÑO

**M. López Santamaría**

*Hospital Universitario la Paz, Madrid.*

El trasplante hepático tiene un interés que no es sólo anecdótico en tres tumores en el niño que son, además, los tumores hepáticos primitivos (malignos y benignos incluidos) más frecuentes en la infancia: hepatoblastoma, hepatocarcinoma sin cirrosis y hemangiendotelioma infantil.

## Hepatoblastoma

Actualmente, el uso combinado de cirugía y quimioterapia ha permitido que la tasa de reseccabilidad del hepatoblastoma pase de un 30% en la década de los setenta a un 80%, aproximadamente. Para el 20% de los tumores considerados como irresecables, el trasplante hepático es una opción viable, ya que permite unas tasas de supervivencia comparables a la obtenida en los casos en que es posible la resección. No obstante, los resultados del trasplante como tratamiento primario (sin que medie intento previo de cirugía de resección) son netamente superiores a los que se obtienen con el trasplante como tratamiento de rescate, que estaría indicado en casos de recidiva tumoral, y cuando existe la certeza de haber dejado restos macroscópicos irresecables en el hígado. Los criterios de trasplante como tratamiento primario del hepatoblastoma son los siguientes:

- Respuesta al menos parcial a la quimioterapia (monitorizada por descenso en la cifra de fetoproteína alfa o por reducción de la masa tumoral).
- Tumor confinado exclusivamente en el hígado (estadio E, según la clasificación PRETEXT de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica).
- Estadio PRETEXT IV (ningún sector hepático, de los cuatro que se consideran, está libre de enfermedad) o, con independencia de su grado, tumores V+ (infiltración de la vena cava retrohepática o de las tres venas hepáticas) o P+ (inclusión del tronco de la vena porta o de sus dos ramas principales).

El antecedente de metástasis pulmonares, aunque discutido por algunos, para muchos no contraindica el trasplante, si se demuestra inmediatamente antes de que la quimioterapia haya hecho desaparecer completamente las metástasis.

Los resultados del trasplante como tratamiento primario, con los requisitos arriba mencionados, alcanzan supervivencias a cinco años y probabilidad de supervivencia libre de enfermedad cercanas al 80%. Estos resultados son inferiores (alrededor de un 50%) en los casos con metástasis pulmonares.

En los niños con hepatoblastoma, una vez indicado el trasplante, el momento en que se realiza es crucial. La posibilidad de disponer de injertos de donante vivo es una excelente opción, pues evita la progresión de la enfermedad mientras el enfermo aguarda en lista para trasplante de cadáver.

## Hepatocarcinoma sin cirrosis

Se trata de un tumor infrecuente en el niño, con un pico de incidencia en la adolescencia. Es un tumor muy agresivo, incluso en su variante fibrolamelar (la más frecuente en el niño), a diferencia de lo que se describe en el adulto. Apenas responde a la quimioterapia, y los resultados, tanto con cirugía convencional como con trasplante hepático, son muy pobres, por lo que se trata de una indicación controvertida.

## Hemangioendotelioma infantil

Es un tumor aparentemente benigno, en el que la indicación de trasplante habitualmente se establece por insuficiencia cardiaca congestiva refractaria al tratamiento. No obstante, y esto es objeto de controversia, con el trasplante se impide la tendencia natural del tumor a la regresión, espontánea o inducida mediante el uso de corticoides o interferón. Un grupo reducido de hemangioendoteliomas infantiles a largo plazo se comportan como tumores malignos, con características de angiosarcoma. En ellos el trasplante no estaría indicado. Carecemos, no obstante, de criterios discriminatorios y, en concreto, la clasificación en dos tipos histológicos de hemangioendotelioma infantil ha sido cuestionada recientemente.

## RESECCIÓN O TRASPLANTE EN EL HEPATOCARCINOMA

**C. Margarit**

*Jefe de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.*

### Introducción

El trasplante hepático es el tratamiento de elección del hepatocarcinoma precoz, que cumple los criterios de Milán, en una cirrosis avanzada estadio B y C de Child-Pugh o un Child-Pugh A con hipertensión portal o tumor central que requiera una hepatectomía mayor. La resección hepática estaría indicada en los pacientes cirróticos con pruebas hepáticas normales (bilirrubina y TP), sin hipertensión portal y con tumor periférico asequible a una resección limitada. Los resultados de la resección hepática en estos pacientes son buenos en cuanto a una baja morbilidad postoperatoria y baja incidencia de insuficiencia hepática por evolución de la hepatopatía a corto y medio plazo. Sin embargo, la recidiva tumoral originada por el tumor resecado o más frecuentemente por la aparición de nuevos tumores en un hígado cirrótico es muy frecuente y alcanza cifras superiores al 60%-90% a los 10 años. El trasplante de hígado se plantea entonces como la mejor alternativa curativa de rescate. El trasplante soluciona el tumor y la hepatopatía pero tiene los problemas de aplicabilidad por falta de donantes, mayor morbilidad y coste y supervivencia a largo plazo afectada por la recidiva del VHC en el injerto y la inmunosupresión crónica. Por tanto, aún está en discusión cuál es la mejor alternativa, resección o trasplante, en pacientes tributarios de ambos tratamientos, ya que no se ha realizado ningún estudio controlado aleatorizado.

### Objetivos

1. Comparar los resultados de la resección hepática en aquellos pacientes que podrían haber sido trasplantados (resecados-trasplantables) con los resultados del trasplante en el hepatocarcinoma único, menor de 5 cm en cirrosis Child A, asumiendo que, si trasplantásemos a los que resecamos, los resultados serían similares.
2. Analizar la aplicabilidad del trasplante de hígado de rescate después de resección.

### Material y métodos

Entre 1988 y 2002: 226 pacientes con hepatocarcinoma fueron tratados en nuestra Unidad mediante resección (132 pacientes) y trasplante de hígado (124 pacientes). Los criterios de inclusión en este estudio fueron: edad <70 años

(límite de edad para trasplante hepático en nuestra Unidad), tumor único en el diagnóstico, menor de 5 cm y cirrosis Child-Pugh A. En los resecaos: bilirrubina normal, nula o mínima hipertensión portal y tumor periférico. Se analizaron las características de ambos grupos (resección y trasplante), las diferencias en la supervivencia global y sin enfermedad de los pacientes, así como las recidivas tumorales y su tratamiento.

## Resultados

Los pacientes que cumplían los criterios fueron 37 (28%) del grupo de resección que podrían haber sido trasplantados y 36 (29%) del grupo de trasplantes. Las diferencias entre los dos grupos fueron: la edad >65 años en el 48% de las resecciones y el 14% de los trasplantes; la etiología por VHC (61% frente a 83%) predominaba en el trasplante, la invasión vascular en la resección (16% frente a 6%), y la satelitosis en el trasplante (28% frente a 8%). El seguimiento medio fue de 50 y 44 meses, la mortalidad fue similar en ambos grupos (43% frente a 36%). La supervivencia a 1-5-10 años fue 92% frente a 78%, 65% frente a 63% y 37% frente a 55% ( $p=ns$ ) para resecciones y trasplantes, respectivamente. La recidiva tumoral fue significativamente más alta en la resección (62%) que en el trasplante (14%) y la supervivencia sin enfermedad a 1, 5 y 10 años fue inferior en la resección; 83% frente a 78%, 31% frente a 63% y 12% frente a 56% ( $p<0,04$ ). Diecinueve pacientes presentaron recidiva hepática después de la resección, de ellos, 14 fueron recidivas de hepatocarcinomas precoces, pero 8 de los 14 tenían más de 70 años y fueron tratados mediante quimioembolización (6) y rehepatectomía (1), de los 6 pacientes restantes, 5 fueron trasplantados y uno está en lista. La supervivencia media después de la quimioembolización y el trasplante de rescate fue de  $12\pm 7$  y  $33\pm 23$  meses, respectivamente. Los candidatos a trasplante hepático de rescate fueron 18 (4 por insuficiencia hepática y 14 por recidiva hepática precoz) y el trasplante se realizó únicamente en 6. Por tanto, la aplicabilidad del trasplante hepático de rescate después de resección es del 16,2% (6/37) de todos los resecaos y del 33% (6/18) de los candidatos. En 12 pacientes el trasplante de rescate se descartó debido a que superaban los 70 años de edad.

## Discusión

El tratamiento del hepatocarcinoma precoz, menor de 5 cm, sin invasión vascular, en cirrosis avanzada, Child B y C o Child A con hipertensión portal o que, por la situación central del tumor, requiera una hepatectomía mayor, es el trasplante hepático, ya que la resección presenta gran riesgo de morbimortalidad postoperatoria y de recidiva. El dilema se plantea en los pacientes con hepatocarcinoma precoz, asequible a una resección limitada, en cirrosis compensada Child A y sin hipertensión portal. La resección radical del tumor es factible con mínimo riesgo, pero la aparición de nuevos tumores en el hígado cirrótico será de casi el 100% a los 8-10 años. Por el contrario, el trasplante tiene la ventaja de que no sólo trata el tumor sino también la hepatopatía de base, que es la causa de la aparición de nuevos tumores. Sin embargo, el trasplante hepático también presenta problemas: la infección por el VHC persiste y la recidiva de la hepatitis es frecuente y un 15% a 20% evoluciona a hepatitis colostática o cirrosis con fallo precoz del injerto de manera mucho más rápida que en el paciente no trasplantado seguramente debido a la inmunosupresión. La evolución a largo plazo de los injertos infectados por VHC es todavía una incógnita. El problema más importante es la falta de donantes para cubrir todas las necesidades: el tiempo de espera de los candidatos se alarga hasta más de un año en algunos países, por lo que la progresión del tumor durante este tiempo hace que un porcentaje importante de pacientes dejen de cumplir los criterios de aceptación para trasplante y sean eliminados de la lista de espera (15). La estrategia quizás más lógica es ofrecer la resección a los pacientes con bajo riesgo quirúrgico y realizar después un seguimiento estrecho para diagnosticar precozmente la recidiva e indicar entonces el trasplante hepático. Para que esta estrategia fuese la mejor se tendrían que cumplir los siguientes puntos: buenos resultados de la resección hepática, resecar los pacientes con menor riesgo de recidiva y hacer un seguimiento estricto que detecte las recidivas cuando los pacientes sean aún trasplantables (16).

La mejoría en los resultados de la resección hepática se basan en una mejor selección de los pacientes según la extensión tumoral y la valoración del riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. Deben valorarse los antecedentes de descompensaciones de la hepatopatía, en especial en forma de ascitis, las pruebas de función hepática y, en especial, las de síntesis hepática y los niveles de bilirrubina. La presencia de hipertensión portal y varices esofágicas es, sin duda, uno de los factores que más contribuyen a la morbimortalidad de las resecciones hepáticas en los cirróticos. La ascitis postoperatoria es de más difícil control y puede complicarse con infecciones o síndrome hepatorenal, una de las causas más frecuente de mortalidad postoperatoria. Los resultados de nuestra experiencia demuestran que, siendo más selectivos en la indicación y excluyendo los pacientes con hipertensión portal, la mortalidad precoz de la resección hepática por HCC es prácticamente nula.

En los pacientes reseccables-trasplantables, es decir, pacientes con tumores únicos, de menos de 5 cm, bien delimitados, asequibles a una resección limitada, en cirrosis Child A, sin hipertensión portal, de edad inferior a 70 años y sin patología que impida el trasplante hepático, los resultados de la estrategia de resección primero, seguimiento exhaustivo después y trasplante de rescate de la recidiva o insuficiencia hepática, parece la más adecuada. La morbimortalidad de la resección en estos casos es inferior a la del trasplante, los pacientes no son sometidos al riesgo de la inmunosupresión, los controles del paciente reseccado para detectar una recidiva son menores y menos costosos que el control del paciente trasplantado. La progresión de los posibles focos tumorales extrahepáticos será más lenta en los pacientes sin inmunosupresión (14). La aparición de un nuevo foco de hepatocarcinoma en el hígado podrá ser tratada con THO, rehepatectomía u otras alternativas. Aunque los pacientes no son comparables y no existen estudios controlados, la mayoría de experiencias publicadas no encuentran diferencias en la supervivencia global entre la resección y el trasplante hepático y sí en la supervivencia sin enfermedad, que es mejor con el trasplante, lo que indica que la recidiva tumoral es la causa fundamental de fracaso de la resección, mientras que las complicaciones inherentes al trasplante de hígado y la recidiva de la enfermedad vírica disminuyen la supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

## Conclusiones

1. Solamente el 28% de los pacientes con hepatocarcinoma que reseccamos serían trasplantables.
2. La resección hepática es una buena alternativa terapéutica en los reseccados-trasplantables, ya que ofrece una supervivencia similar al trasplante de hígado primario.
3. La recidiva tumoral es más elevada en la resección pero puede ser tratada mediante trasplante de rescate o quimioembolización, consiguiéndose alargar la supervivencia.
4. La contraindicación más importante al trasplante de hígado de rescate es la edad avanzada.

## Referencias

1. Bruix, J., Castells, A., Bosch, J. y cols. *Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure*. Gastroenterology 1996; 111: 1018-1022.
2. Belghiti, J., Panis, Y., Farges, O., Fekete, F. *Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis*. Ann Surg 1991; 214: 114-117.
3. Bismuth, H., Chiche, L., Adam, R., Castaign, D., Diamond, T., Dennison, A. *Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Ann Surg 1993; 218: 145-151.
4. Iwatsuki, S., Starzl, T.H., Sheadan, D. y cols. *Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg 1991; 214: 221-228.
5. Figueras, J., Jaurrieta, A., Valls, C. y cols. *Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study*. Hepatology 1997; 25: 1485-1489.

6. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R. y cols. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. N Engl J Med 1996; 334: 693-699.
7. Llovet, J.M., Fuster, J., Bruix, J. *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation*. Hepatology 1999; 30: 1434-1440.
8. Llovet, J.M., Bruix, J., Gores, G.J. *Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy*. Hepatology 2000; 31: 1019-1021.
9. Majno, P.E., Sarasin, F.P., Mentha, G., Hadengue, A. *Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis*. Hepatology 2000; 31: 899-906.
10. Belghiti, J., Cortés, A., Abdalla, E.K. y cols. *Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg 2003; 238: 885-893.
11. Adam, R., Azoulay, D., Castaign, D. y cols. *Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. A reasonable strategy?* Ann Surg 2003; 238: 508-518.
12. Bigourdan, J.M., Jaek, D., Meyer, N. y cols. *Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation*. Liver Transplantation 2003; 9: 513-520.

## INDICACIONES EXTENDIDAS EN EL HEPATOCARCINOMA

**J. Bruix y M. Varela**

*Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona.*

### Indicaciones extendidas de trasplante hepático en el hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia que afecta fundamentalmente a pacientes cirróticos. Su incidencia está aumentando en todo el mundo, de manera que es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer (1) y la principal causa de muerte en pacientes cirróticos (2). La aplicación de programas de vigilancia ha permitido la detección de tumores en fases iniciales de la enfermedad en el 40%-80% de los casos (3), la mitad de los cuales pueden beneficiarse de tratamientos curativos como la resección quirúrgica, el trasplante y el tratamiento percutáneo (4).

La resección quirúrgica o la ablación percutánea logran su máxima eficacia en tumores únicos, mientras que si se trata de tumores múltiples la resección quirúrgica se halla contraindicada y la eficacia del tratamiento percutáneo disminuye significativamente.

Por el contrario, el trasplante hepático puede lograr resultados excelentes (supervivencia del 75% a 5 años) tanto en tumores únicos menores de 5 cm como en tumores múltiples hasta un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm (5, 6). Esta definición pretende incluir tumores en fase inicial de su desarrollo y se asume que en una gran proporción se logra seleccionar tumores multifocales que traducen el desarrollo sincrónico de focos tumorales independientes. Con este criterio de selección, el riesgo de recidiva es inferior al 15% y la supervivencia del injerto y del receptor es similar a la de aquellos pacientes que se trasplantan por enfermedad hepática no tumoral. Estos resultados en cuanto a supervivencia y recidiva tumoral han sido confirmados en los distintos grupos de trasplante (7-9) y finalmente aceptados por la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) en los Estados Unidos de América. Algunos grupos no han seguido estos criterios tan restrictivos y a pesar de ello las supervivencias no son decepcionantes, dado que se reportan cifras cercanas al 50% a 5 años. Este hecho ha animado a otros autores a cuestionar la validez de los criterios clásicos y proponer nuevos límites. Tanto el grupo de Pittsburg (10) como el grupo de San Francisco (11), con el criterio de tumor único  $\leq 6,5$  cm, hasta 3 lesiones  $\leq 4,5$  cm con un diámetro total  $\leq 8$  cm, han publicado series con supervivencias equiparables a las de Mazzaferro (6). Sin embargo, el estadiaje de los pacientes y la decisión de incluirlos o no en lista de espera se basa en los hallazgos de las técnicas de imagen, que siem-

pre tienen el riesgo de infraestimar los nódulos adicionales inferiores a 1 cm y la invasión microvascular presentes en los explantes. Por ello, si se aplican los criterios de Pittsburg o de UCSF a los informes radiológicos que se utilizan para estadiar a los pacientes antes de incluirlos en lista, se corre el riesgo de incluir tumores más avanzados, con probabilidad de obtener una mayor tasa de recidiva postrasplante y una menor supervivencia a medio plazo (12).

Por otra parte, al ampliar el número de posibles receptores, el tiempo en lista de espera se alarga, con lo cual el riesgo de progresión tumoral durante este tiempo y caída de la lista de espera es mayor. Se ha estimado que pacientes incluidos en lista con los criterios estrictos de Milán que esperan más de 6 meses, sufren *drop-out* hasta en un 25% (13, 14), lo que se traduce en una supervivencia “por intención de tratamiento” del 60% a 2-3 años, claramente inferior a la supervivencia obtenida (70% a 5 años) sin caídas de la lista por largo tiempo de espera. Si se incluyen en lista pacientes con tumores más avanzados, el riesgo de caída es mayor y las cifras globales de supervivencia disminuyen significativamente (15). Al aumentar el tiempo en lista de espera se produce la llamada “selección biológica”, es decir, los tumores más agresivos se caerán de la lista y solamente aquellos de crecimiento lento se mantendrán dentro de los límites aceptados por la mayoría de los grupos para mantenerse en la lista, aunque no se produzca invasión macrovascular ni extensión extrahepática. Se han utilizado diversos criterios pronósticos para intentar predecir qué tumores se benefician de establecer prioridades o aplicar tratamiento coadyuvante. De este modo, los pacientes con niveles basales de AFP más altos o con aumento progresivo, o que presentan tumores con mayor velocidad de duplicación del volumen tumoral corren mayor riesgo de *drop-out*. Para evitar esta circunstancia es habitual indicar tratamiento mediante ablación percutánea por radiofrecuencia o inyección de etanol y con quimioembolización (16). Sin embargo hay que tener en cuenta que no existen datos sólidos que apoyen la realización de tratamiento y que cualquier terapia incrementa el riesgo de descompensación hepática.

La expansión de criterios de selección aumentaría los problemas de gestión de las listas de espera y agravaría la falta de donantes, que actualmente es un problema de máxima importancia. Se ha conseguido un pequeño porcentaje adicional de donaciones al incluir órganos marginales (edad avanzada, gran esteatosis, donantes de corazón parado, etc.), órganos procedentes de casos con patologías metabólicas (hiperoxaluria primaria tipo B, polineuropatía amiloidótica familiar, etc.), órganos de portadores de VHC o VHB sin hepatopatía crónica, y al aplicar la técnica de *split* (hígado partido). A pesar de este esfuerzo, el número de donantes no aumenta significativamente y ello ha impulsado con fuerza el trasplante de donante vivo. El primer trasplante de donante vivo de adulto se realizó en 1998. Esta técnica ofrece una ventaja fundamental, que es la ausencia de lista de espera, con lo cual desaparece el riesgo de progresión tumoral desde que se indica el trasplante. Diversos trabajos afirman que este procedimiento ofrece ventajas respecto al trasplante de donante cadáver en cuanto a supervivencia del receptor con hepatocarcinoma en estadio inicial si el tiempo en lista de espera es superior a 7 meses (17-19). Al mismo tiempo, la posibilidad de trasplante a partir de donante vivo ha abierto la posibilidad de ofrecer esta opción a pacientes que no cumplirían los criterios convencionales. Este tipo de programas con criterios expandidos son altamente controvertidos y precisan de un seguimiento ético estricto hasta que no se establezcan claramente los límites que no deben sobrepasarse. En nuestro grupo se ha propuesto un programa piloto de donante vivo que pretende ofrecer supervivencias del 50% a 5 años a un grupo muy delimitado de pacientes con criterio expandido. Las definiciones son las siguientes: tumor único  $\leq 7$  cm, tumor multifocal  $\leq 3$  nódulos  $\leq 5$  cm o  $\leq 5$  nódulos  $\leq 3$  cm, y pacientes en los que el tratamiento mediante quimioembolización haya logrado disminuir la extensión tumoral hasta criterios convencionales durante un mínimo de 6 meses. Los tumores con satelitosis, invasión vascular o extensión extrahepática en las técnicas de imagen son excluidos del programa. En el momento actual no se dispone de resultados suficientes para establecer la bondad del programa.

Debe señalarse que el programa de donante vivo implica un riesgo de mortalidad y que, a pesar de que los resultados son similares a los obtenidos en programa de cadáver, existe controversia con respecto a la posible mayor agresividad de la reinfección del órgano por virus de la hepatitis C (20, 21).

## Conclusión

El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para los pacientes con hepatocarcinoma inicial no reseccable definido como tumor único  $\leq 5$  cm o como multifocal con un máximo de 3 nódulos  $\leq 3$  cm. En la actualidad no existen



datos sólidos para definir hasta qué punto deben expandirse los criterios y cuál es la fiabilidad de las técnicas de imagen para no ofrecer trasplante hepático a pacientes en los que la afectación tumoral excesiva deterioraría la supervivencia a largo plazo por debajo del 50% a 5 años. Además, la expansión de los criterios para ofrecer este tratamiento a pacientes con tumor discretamente más avanzado tendrá un impacto negativo sobre la proporción entre receptores y donantes y aumentará la mortalidad en lista de espera. Por tanto, cualquier decisión al respecto debe tener en cuenta tanto los beneficios para un paciente individual como para todos los posibles candidatos a trasplante.

El desarrollo de programas de donante vivo ha abierto la posibilidad de expandir los criterios en esta nueva alternativa. Sin embargo, hasta que no se disponga de resultados fiables en series extensas con suficiente seguimiento debe considerarse esta opción como experimental.

## Referencias

1. Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J. y cols. *Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000*. Int J Cancer 2001; 94: 153-156.
2. Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F. y cols. *Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients*. Gastroenterology 1997; 112: 463-472.
3. Bolondi, L., Sofia, S., Siringo, S. y cols. *Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis*. Gut 2001; 48: 251-259.
4. Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J.M. y cols. *Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona – 2000 EASL Conference*. J Hepatol 2001; 35: 421-430.
5. Bismuth, H., Chiche, L., Adam, R., Castaing, D., Diamond, T., Dennison, A. *Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*. Ann Surg 1993; 218: 145-151.
6. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R. y cols. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med 1996; 14.334: 693-699.
7. Llovet, J.M., Bruix, J., Fuster, J. y cols. *Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power*. Hepatology 1998; 27: 1572-1577.
8. Jonas, S., Bechstein, W.O., Steinmuller, T. y cols. *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Hepatology 2001; 33: 1080-1086.
9. Figueras, J., Ibáñez, L., Ramos, E. y cols. *Selection criteria for liver transplantation in early stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: Results of a multicenter study*. Liver Transpl 2001; 7: 877-883.
10. Marsh, J.W., Dvorchik, I., Bonham, C.A., Iwatsuki, S. *Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome?* Cancer 2000; 88: 538-543.
11. Yao, F.Y., Ferrell, L., Bass, N.M. y cols. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology 2001; 33: 1394-1403.
12. Bruix, J., Fuster, J., Llovet, J.M. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision*. Liver Transpl 2003; 9: 700-702.
13. Llovet, J.M., Fuster, J., Bruix, J. *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation*. Hepatology 1999; 30: 1434-1440.
14. Yao, F.Y., Bass, N.M., Nikolai, B. y cols. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list*. Liver Transpl 2002; 8: 873-883.
15. Roayaie, S., Frischer, J.S., Emre, S.H. y cols. *Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters*. Ann Surg 2002; 235: 533-539.
16. Bolondi, L., Piscaglia, F., Camaggi, V. y cols. *Review article: Liver transplantation for HCC. Treatment options on the waiting list*. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(Suppl. 2): 145.

17. Sarasin, F.P., Majno, P.E., Llovet, J.M., Bruix, J., Mentha, G., Hadengue, A. *Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective*. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
18. Gondolesi, G., Muñoz, L., Matsumoto, C. y cols. *Hepatocellular carcinoma: A prime indication for living donor liver transplantation*. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 102-107.
19. Kaihara, S., Kiuchi, T., Ueda, M. y cols. *Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. *Transplantation* 2003; 75(Suppl.): S37-S40.
20. García-Retortillo, M., Forns, X., Llovet, J.M. y cols. *Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation*. *Hepatology* 2004; 40: 699-707.
21. Shiffman, M.L., Stravitz, R.T., Contos, M.J. y cols. *Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation*. *Liver Transpl* 2004; 10: 1248-1255.

## CELL THERAPY: A TOOL TO TREAT FOCAL CARTILAGE LESIONS

**M.J. Gimeno, E. Maneiro, E. Rendal and F.J. Blanco**

*Cell Therapy Unit, CH Universitario Juan Canalejo, La Coruña.*

Normal articular cartilage is a complex tissue composed of matrix, chondrocytes and water. The chondrocytes are responsible for synthesizing the matrix, which is composed primarily of collagen fibers, hyaluronate and sulfated proteoglycans. Adult articular cartilage is characterized by a poor ability to spontaneous repair. Experimental superficial injuries not affecting the underlying osseous end-plate have repeatedly shown an inefficient response of articular cartilage (1).

Several methods have been designed to repair cartilage defects, including whole joint allograft, massive osteochondral allograft, osteochondral shell allograft, cartilage tissue, chondrocyte graft, perichondrium and periosteum grafts. Most techniques such as subchondral drilling, spongialization and arthroscopic abrasion involve opening of the subchondral vascular area to stimulate fibrocartilage ingrowth and resurfacing. Other autogenous concepts for biological articular resurfacing are the use of periosteal, osteoperiosteal or perichondral grafts. All of these tissues contain mesenchymal progenitor cells that may undergo metaplasia, thereby forming a chondroid tissue. Chondral lesions have also been treated with transplantation of chondral or osteochondral allografts (2). Results achieved by these methods differ widely, and variations are probably explained by the various models employed and immunological mechanisms.

Autologous chondrocyte implantation (ACI) involves three separate stages, including harvesting of healthy cartilage cells from the patient, preparation and growth of cells in a culture medium, and implantation of the cultured cells into the articular defect. Healthy cartilage is harvested via biopsy from a minor load-bearing area on a rounded projection of the femur. Cartilage is prepared for culture by mincing and washing in a buffered solution. The cartilage is then placed in a medium containing digestive enzymes for 15 h. The cells are filtered, washed, re-suspended in culture medium containing autologous serum, and seeded in culture flasks, where they are cultivated as monolayer for 14 days to 6 weeks. Prior to transplantation, cartilage cells are suspended by treatment with trypsin, centrifugation and washing in a medium containing autologous serum (3).

Currently, information about the efficacy of ACI is controversial. Almost all reports in the literature are case series with variable follow-up times. For example, Jobanputra *et al.* published a systematic review including 2,600 patients who were treated with ACI (4). The outcome of the surgery was pain relief, and this endpoint was rated as good or excellent by 70% of the patients 2 years after treatment. Sixteen percent of the patients required further arthroscopic surgical procedures during follow-up, and treatment was judged to have failed in 3-7% of the patients. For comparator treatments, the outcome was rated as good or excellent in 10-35% of patients 2 years after treatment.

Although very limited information is available from randomized, controlled studies that can influence current practice, some clinical trials have been carried out recently. Knutsen *et al.* compared ACI with microfracture in a randomized trial (5). Eighty patients without general osteoarthritis (OA), who had a single symptomatic cartilage defect on the femoral condyle in a stable knee, were treated with ACI or microfracture (40 patients in each group). An independent observer performed a follow-up examination at 12 and 24 months after the procedure. A 2-year postoperative arthroscopy with biopsy for histological evaluation was carried out. There were no significant differences regarding histological quality between the two treatment groups. However, 50% of the biopsies in the ACI group showed some hyaline tissue. There was a tendency for the ACI procedure to result in more hyaline repair cartilage than the microfracture procedure, but the difference was not significant. Both methods appear to have acceptable short-term results.

Furthermore, ACI has limitations, *e.g.*, it has to be obtained from a suitable site in the joint via cartilage biopsy and grown in culture. This means additional surgery and added injury to the joint surface. Moreover, adult human articular chondrocytes have a limited capacity to produce stable cartilage *in vivo*, and this capacity is lost throughout passaging (6). Age of the patient is a further limitation (7), not only because of loss of chondrocytes with aging but also because of the slow *in vitro* proliferation of chondrocytes from aged cartilage, and the loss of the periosteal potential to regenerate articular cartilage defects.

Recently, many studies have proposed the use of mesenchymal stem cells to avoid these problems (8-10). These cells can be obtained without added injury to the joint surface and expanded *in vitro* for many passages with a stable phenotype. At that time, one should be able theoretically to induce differentiation into chondrocytes and use them for autologous implant. We investigated the presence of cells with pluripotential characteristics in synovial membranes from OA patients, and its capacity to differentiate to chondrocytes.

To carry out this project synovial membranes (n=8) from OA patients were digested with collagenase. Isolated cells were cultured with Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), 20% fetal bovine serum (FBS) and fibroblast growth factor (FGF)-b 10 ng/ml. Cells from second subculture were used to carry out phenotypic characterization experiments by flow cytometry analysis with eleven monoclonal antibodies. Chondrogenic differentiation experiments were carried out by micropellet cultured in chondrogenic medium. Chondrogenic differentiation of cells was assessed by quantification of cartilage extracellular matrix (ECM) components using the following techniques: safranin O, toluidine blue and alcian blue stains to detect proteoglycans, and immunohistochemistry to detect type I and II collagen.

Results employing flow cytometry analyses showed that in our population more than 90% of cells were positive for mesenchymal stem cell markers: CD29 (95%); CD44 (90%); CD73 (95%); and CD90 (98%). Cells were negative for hematopoietic markers (CD11b, CD34 and CD45). Furthermore, cells showed positive staining for multipotent markers such as CD117 (c-kit) (98%), CD166 (74%) and STRO-1 (88%); and to inactive satellite cells such as PAX-7 (35%). The micropellet analyses showed that the culture of these cells with transforming growth factor (TGF)beta-3 for 2 and 3 weeks, stimulate proteoglycan and collagen type II synthesis, and both molecules are characteristic of hyaline articular cartilage.

In summary, we demonstrated the presence in synovial tissue of a cellular population with mesenchymal stem cell characteristics and with chondrogenic capacity.

## References

1. Mankin, H.J. *The response of articular cartilage to mechanical injury.* J Bone Joint Surg Am 1982; 64: 460-466.
2. Minas, T., Nehrer, S. *Current concepts in the treatment of articular cartilage defects.* Orthopedics 1997; 20: 525-538.
3. Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., Peterson, L. *Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation.* NEJM 1994; 331: 889-895.

4. Jobanputra, O., Parry, D., Fry-Smith, A., Burls, A. *Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: A rapid and systematic review*. Health Technol Assess 2001; 5: 1-63.
5. Knutsen, G., Engebretsen, L., Ludvigsen, T. et al. *Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee*. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 455-464.
6. Dell'Accio, F., De Bari, C., Luyten, F.P. *Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo*. Arthritis Rheum 2001; 44: 1608-1619.
7. Menche, D.S., Vangsness, C.T., Jr., Pitman, M., Gross, A.E., Peterson, L. *The treatment of isolated articular cartilage lesions in the young individual*. Instr Course Lect 1998; 47: 505-515.
8. Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C. et al. *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*. Science 1999; 284: 143-147.
9. De Bari, C., Dell'Accio, F., Tylzanowski, P., Luyten, F.P. *Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane*. Arthritis Rheum 2001; 44: 1928-1942.
10. Zuk, P.A., Zhu, M., Mizuno, H. et al. *Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies*. Tissue Engineering 2001; 7: 211-228.

## DONACIÓN A CORAZÓN PARADO

**J.R. Núñez y F. Del Río**

*Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid.*

### Justificación y método

La situación de los trasplantes en España en el momento actual puede considerarse tan buena que, con la tasa de donación obtenida durante el pasado año (34,6 donantes por millón de habitantes), pudiera pensarse que no queda margen de mejora.

Sin embargo, el envejecimiento de la población, los buenos resultados obtenidos y, consecuentemente, el aumento de las indicaciones, hacen que las listas de espera de pacientes pendientes de recibir un órgano crezcan cada año, a pesar de que el número de trasplantes que se efectúan también se incrementa año tras año.

Las alternativas propuestas para aumentar el número de órganos disponibles han sido numerosas. La primera sería mejorar el aprovechamiento de la muerte encefálica, aunque, dada la tasa obtenida, probablemente la mejora no fuera muy significativa. La segunda, el índice de negativas familiares, aunque potencialmente es mejorable, también es un factor que supondría un escaso incremento en el número de donantes; pues, como es sabido, se sitúa en niveles prácticamente óptimos (18%). La tercera alternativa viene representada por la donación entre vivos, una opción en auge, pero con las limitaciones por todos conocidas.

El último camino que, en la actualidad, y hasta que los xenotrasplantes y el desarrollo de los programas celulares sean una realidad clínica, permite aumentar el número de donantes y, por lo tanto, el de trasplantes, pasa por la obtención de órganos procedentes de pacientes que fallecen por parada cardiorrespiratoria, esto es, los *donantes en asistolia*.

La preocupación de la comunidad trasplantadora internacional por la escasez de órganos fue el origen del interés creciente por esta técnica. Aunque fue en la Conferencia de Consenso Internacional celebrada en Maastricht en 1995 cuando se establecen las bases que regulan y tipifican este tipo de donantes, el Hospital Clínico "San Carlos" de Madrid comenzó con su programa de donación en asistolia en el año 1989.

Básicamente, en Maastricht se clasificaron los diferentes donantes en asistolia dentro de cuatro tipos distintos con el objeto de poder evaluar de forma más exacta las experiencias y resultados de los diferentes grupos:

*Tipo I:* Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.

*Tipo II:* Fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.

*Tipo III:* Fallecido tras retirada de respiración mecánica en situaciones de coma vegetativo irreversible.

*Tipo IV:* Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

Estos cuatro tipos han sido encuadrados dentro de dos grandes subgrupos, los denominados *donantes incontrolados*, que incluyen el tipo I y II, y los *donantes controlados*, que engloban los tipos III y IV, puesto que la parada cardíaca ocurre en pacientes previamente ingresados en un centro hospitalario.

En nuestra opinión, los *incontrolados*, a pesar de que la logística puede ser algo más compleja, son los donantes óptimos, fundamentalmente por tres razones:

1. Proporcionan un número de donantes significativamente más elevado, pues son muchas más las personas que fallecen de muerte súbita o por traumatismo craneoencefálico en el medio extrahospitalario.
2. Son sujetos, en su mayoría, muy jóvenes y “sanos” hasta el momento del fallecimiento.
3. Son pacientes que no han estado ingresados en UCI previamente, con el consiguiente riesgo de infección nosocomial, ni han pasado por el periodo de tiempo de muerte encefálica, en el que se producen multitud de alteraciones neuroendocrinas y hemodinámicas que alteran de forma importante los órganos a trasplantar, además de la frecuente necesidad de emplear dosis altas de fármacos vasoactivos.

Antes de iniciar un protocolo de donantes en asistolia, es necesario tener en cuenta una serie de criterios médicos que guardan relación con el posible donante.

El primero se refiere, indudablemente, al concepto de irreversibilidad de la parada cardíaca y, por lo tanto, al momento en que una persona fallecida de esta manera puede considerarse como un posible donante de órganos. Afortunadamente, en la actualidad existe un acuerdo unánime entre las sociedades científicas, y así se recoge en la legislación española, que determina el fallecimiento de una persona tras constatar durante cinco minutos la ausencia de latido cardíaco y respiración espontánea, después de un tiempo no inferior a 30 minutos de reanimación cardiopulmonar avanzada, todo ello a una temperatura corporal superior a 32 °C.

En segundo lugar, los criterios médicos de aceptación de estos donantes potenciales deben ser los mismos que rigen para los donantes en muerte cerebral, pero considerando además, por una parte, el *tiempo de isquemia caliente*, esto es, el tiempo que transcurre desde la parada cardíaca hasta el establecimiento de algún método de preservación que permita evitar o retrasar el daño isquémico secundario a la asistolia, y por otra, el propio *tiempo de preservación*, que no es indefinido, y que viene determinado fundamentalmente por el periodo necesario para la obtención del asentimiento familiar y el permiso judicial de extracción.

Con estas bases, desde hace ya más de 15 años nuestro Hospital ha venido desarrollando un programa institucional de obtención de órganos de donantes en asistolia. La excepcional situación de Madrid, con servicios de emergencia extrahospitalaria altamente cualificados que cubren cualquier urgencia médica y trabajan en estrecha colaboración con el Hospital Clínico San Carlos (HCSC), ha permitido el desarrollo de este programa.

Los tiempos de respuesta se han ido acortando progresivamente, estando en el momento actual en aproximadamente seis minutos desde la recepción del aviso en el Centro Coordinador hasta la llegada al lugar de una Unidad de Soporte Vital Avanzado completamente equipada. Podemos decir, sin temor a equivocarnos, que trabajamos con tiempos de isquemia caliente excepcionalmente cortos.

El protocolo de actuación incluye dos fases perfectamente diferenciadas, pero al mismo tiempo extraordinariamente sincronizadas, entre la asistencia extrahospitalaria y la hospitalaria. Esta estrecha coordinación es la que permite asegurar una alta eficacia del procedimiento.

## Asistencia extrahospitalaria

Ante un paciente que muere en la calle o en su domicilio (muerte súbita, por causa neurológica o accidente) y tras la activación de los sistemas de emergencia (SAMUR, SUMMA 112), la secuencia de acontecimientos es la siguiente:

1. Constatación de la situación de asistolia e inicio de las maniobras de soporte vital avanzado de acuerdo con las recomendaciones 2000 (modificadas en 2001) de la AHA y ERC.

2. Determinación de la hora de parada cardíaca a partir del testimonio de los testigos.
3. Transcurridos al menos 30 minutos desde el inicio de las maniobras de soporte vital avanzado sin conseguir la recuperación del latido eficaz, se realiza la valoración del fallecido como posible donante a partir de los siguientes criterios de inclusión-exclusión:
  - Inicio de masaje cardíaco y respiración asistida (medidas de soporte vital avanzado) en un tiempo inferior a 10 minutos desde el momento de la parada cardiorrespiratoria.
  - Edad entre 7 y 55 años.
  - Causa de muerte conocida (o sospechada).
  - Ausencia de lesiones torácicas o abdominales que comporten hemorragia masiva.
    - Aspecto externo normal (excluir indigentes, sospecha de prácticas de riesgo, venopunciones, muerte en prostíbulos, etc.).
  - Tiempo de asistencia incluyendo el traslado (llegada a urgencias del Hospital Clínico San Carlos) inferior a 90 minutos.
4. Durante todo este tiempo se mantiene al posible donante con respiración mecánica, masaje cardíaco externo y perfusión de fluidos (coloides, cristaloides y expansores del plasma). Se debe practicar hemostasia sobre las lesiones sangrantes y adoptar otras medidas terapéuticas si procede (colocación de drenajes torácicos, canalización de vías centrales, etc.). En lo posible, se intentará evitar la canalización de la vena femoral.
5. El equipo que asiste al posible donante se pone en contacto a través del teléfono móvil con el coordinador de trasplantes y, de forma conjunta, realizan una evaluación siguiendo los criterios de inclusión-exclusión reseñados. Tras decidir la viabilidad del donante potencial se procede a la activación del *Código 9* o *Código 0* (como se conoce en los servicios de emergencia al donante en asistolia).
6. Por parte del Servicio de Urgencias, la activación incluye, en primer lugar, la solicitud a la policía local y/o nacional de su colaboración en el traslado del cadáver escoltando a la UVI móvil, lo que permite a ésta mantener una velocidad constante de 40-50 km/h hasta su llegada al hospital. En segundo lugar, comunica por radio al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico el tiempo estimado para su llegada.
7. Por parte del coordinador de trasplantes, la activación implica su traslado inmediato al hospital y el aviso a la centralita telefónica de éste para que se notifique la llegada inmediata de un posible donante a través de “buscapersonas”. Este aviso es enviado simultáneamente a:
  - Servicio de Urgencias
  - Personal de seguridad del hospital
  - 1 cirujano del equipo de trasplantes
  - 1 médico residente del equipo de trasplantes
  - 1 cirujano torácico
  - 2 enfermeras de quirófano
  - 1 auxiliar de enfermería de quirófano
  - 1 celador de quirófano
8. Una vez recibido el aviso, el personal de urgencias se prepara para la recepción del donante. El personal de seguridad es el encargado de favorecer el acceso de la UVI móvil y la escolta policial. Simultáneamente, el equipo médico de trasplantes se traslada hasta el hospital para iniciar los preparativos quirúrgicos de las maniobras de preservación.

## Asistencia hospitalaria

9. A su llegada a urgencias, asume el mantenimiento de las maniobras de reanimación cardiopulmonar el intensivista de guardia, que ya había sido avisado por radio de la llegada del posible donante, manteniéndolo con cardiocompresión torácica mecánica, respiración mecánica y perfusión de fluidos. En el momento en que deter-

mina la muerte y firma el correspondiente certificado de defunción, pasa a hacerse cargo del donante el coordinador de trasplantes, que reevalúa al donante y decide seguir adelante o no con el proceso.

10. Una vez tomada la decisión de seguir adelante con el proceso, se realizan los siguientes pasos:
  - Administración de un bolo de heparina de 500 UI/kg de peso.
  - Solicitud por fax al Juzgado de Guardia del permiso para iniciar las maniobras de preservación del cadáver.
  - Obtención de muestras para analítica, grupo sanguíneo, Rh, y serología.
  - Valoración de la necesidad de realizar una ecografía abdominal urgente si se sospecha la existencia de lesiones de órganos abdominales.
  - Solicitud de localización de la familia vía Policía Municipal o Nacional o informadores del HCSC (teniendo en cuenta que el tiempo límite para localizar a la familia y obtener la autorización para la donación desde este momento es de 4 horas).
11. El paciente es trasladado al quirófano para iniciar maniobras de preservación, considerando si éstas pueden realizarse en un tiempo no superior a 120 minutos desde que se produjo la parada cardiaca, para lo cual deberá el coordinador llevar un estricto control de los tiempos.
12. Se inician las maniobras de preservación. De entre las muchas posibles, el Hospital Clínico San Carlos ha optado por la derivación cardiopulmonar con oxigenación externa, que incluye:
  - Canulación de la arteria y la vena femorales para conectar con el sistema de circulación extracorpórea con oxigenador de membrana e intercambiador de temperatura.
  - En el supuesto de que haya heridas traumáticas supradiaphragmáticas con pérdida importante de sangre o que se trate de un posible donante de pulmón, colocación a través de la arteria femoral contralateral de un balón de Fogarty aórtico para interrumpir el flujo sanguíneo por encima de la mesentérica superior.
  - Cebado y premedicación de la bomba de circulación extracorpórea.
  - Obtención de muestras de tejido linfático (ganglios) lo antes posible (durante la disección para canulación) remitiendo las muestras para tipaje HLA al laboratorio de inmunología.

Una vez completadas las maniobras de preservación, se inicia el proceso de obtención del asentimiento familiar para la donación y, conseguido este, la autorización judicial para el inicio de la extracción.

Las maniobras de preservación se suspenderán en las siguientes situaciones:

- Cuando, una vez obtenidos todos los permisos, se realice la extracción de órganos.
- Cuando no se obtenga el necesario consentimiento familiar y permiso judicial.
- Tras cuatro horas de derivación cardiopulmonar sin haber completado los requisitos necesarios para realizar la extracción.

## Resultados

Este procedimiento ha permitido obtener un gran número de órganos y tejidos a partir de los denominados **donantes reales**, que son los donantes potenciales a los cuales se extrae al menos un órgano sólido. Pero, desafortunadamente, no todos los cadáveres evaluados acaban siendo donantes válidos, pues algunos de ellos son **donantes excluidos** por no cumplir los requisitos y otros son **donantes perdidos**, esto es, donantes en los que no llega a realizarse la extracción por negativa familiar, judicial, etc.

Desde el inicio del programa, se han evaluado 470 cadáveres, de los cuales 279 se han transformado en donantes reales, habiendo excluido 159 y perdido 32 de ellos. A medida que se ha desarrollado el programa, el número de exclusiones y pérdidas ha disminuido drásticamente como consecuencia de un mayor conocimiento del protocolo de actuación de todos los intervinientes y de la experiencia acumulada. Baste decir que durante el último año el número de donantes reales ha sido de 55, con únicamente 4 exclusiones y 2 pérdidas.

A partir de estos donantes se han obtenido un total de 570 riñones, con una validez para el trasplante del 89,1%, 28 hígados, de los cuales un 53,5 % han sido válidos y un 88,2% de páncreas válidos para aislamiento de islotes, y 56 pulmones, 30 de los cuales fueron utilizados para el estudio de la viabilidad pulmonar y 23 han sido trasplanta-

dos con éxito. En este sentido, hay que decir que el 25 de noviembre de 2002 se realizó, por primera vez en el mundo, el primer trasplante bipulmonar con órganos procedentes de un donante en asistolia.

Asimismo, este programa ha permitido la obtención de un elevado número de tejidos (576 huesos largos, 482 córneas, 227 tendones, etc.).

En cuanto a la calidad de los órganos implantados, y refiriéndonos concretamente al riñón, en nuestra experiencia la función renal del injerto es mejor, valorada por Cr en sangre, CCr y presencia de proteinuria, en los riñones procedentes de donantes en asistolia que en los trasplantes realizados con órganos de donantes en muerte encefálica. La supervivencia del injerto también es más larga en el grupo de asistolia. Las incidencias de complicaciones entre ambos grupos, en cuanto al trasplante renal, no presenta diferencias significativas. Una diferencia entre ambos grupos es que el paciente receptor de un riñón de donante en asistolia tarda algo más en recuperar la función renal, aunque, cuando lo hace, es a un nivel superior y de forma más estable.

Respecto a los trasplantes hepáticos, la supervivencia del injerto es equiparable a la de los trasplantes realizados con órgano de cadáver con corazón latiente. Sin embargo, la malfunción primaria es más alta, lo que probablemente guarda relación con la hipotermia profunda asociada a la derivación cardiopulmonar utilizada durante varios años. En la actualidad, la utilización de normotermia permite ser optimistas en cuanto a los resultados de la funcionalidad hepática, aunque éstos se encuentran en fase preliminar.

Los trasplantes de pulmón procedentes de asistolia han demostrado su viabilidad con supervivencia de los pacientes entre dos meses y 2,3 años y con una calidad de vida completamente normal.

## Conclusiones

- Con un protocolo adecuado, los resultados son similares e incluso mejores que los procedentes de donantes en muerte encefálica.
- Los efectos de la isquemia caliente no parecen ser más deletéreos que los relacionados con la muerte cerebral.
- El donante en asistolia “ideal” corresponde a los tipos I y II, esto es, una persona previamente “sana” y que no ha estado en una UCI ni próxima a la muerte cerebral.
- Es muy importante un procedimiento adecuado durante la asistencia extrahospitalaria.
- Los pulmones procedentes de donantes en asistolia pueden ser al menos tan buenos como los de muerte encefálica. Estos pulmones se obtienen de una población con criterios de selección más estrictos que los de donantes en muerte encefálica.

En resumen, podemos decir que los donantes a corazón parado son una alternativa válida y eficaz para incrementar el número de órganos y tejidos disponibles para trasplante. Los resultados clínicos de los diferentes grupos así lo avalan y el procedimiento no es tan complejo como pudiera pensarse.

## TRATAMIENTOS DE INDUCCIÓN EN EL TRASPLANTE DE PULMÓN

**M.M. de la Torre**

*Servicio de Cirugía Torácica, Equipo de Trasplante Pulmonar, Hospital Juan Canalejo, La Coruña.*

### Introducción

El uso de determinados agentes biológicos que inducen depleción de linfocitos T como profilaxis del rechazo agudo en el periodo inicial postrasplante es la estrategia que se denomina *tratamiento de inducción* (1).



El trasplante de pulmón es el de mayor riesgo e incidencia de rechazo agudo (más del 50% en el primer año, mientras que es de menos del 40% en el trasplante renal). La intensidad, precocidad y recurrencia del rechazo agudo se ha identificado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis obliterante, principal causa de muerte a largo plazo (2).

En la última década, los avances en la inmunosupresión han llevado a utilizar como tratamiento de inducción determinados anticuerpos que tienen como objetivo reducir la incidencia de rechazo agudo sin que aumente la de infecciones, segunda causa de muerte.

## Uso de tratamientos de inducción en el trasplante pulmonar

Los principales objetivos de los tratamientos de inducción en el trasplante de pulmón son:

- Usar la inmunosupresión más fuerte en el periodo de mayor riesgo de rechazo agudo, es decir, en las primeras semanas tras el trasplante.
- Conseguir un “periodo-ventana” con bajo riesgo de rechazo mientras se alcanzan niveles adecuados de los demás inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina.
- Permitir la recuperación de la función renal tras las agresiones al riñón que conlleva el trasplante, como la hipovolemia, la circulación extracorpórea, las medicaciones nefrotóxicas, etc. (1).

## Frecuencia

El uso de tratamiento de inducción varía ampliamente de un órgano a otro. Así, en el año 2002 es mayor del 70% en el trasplante de riñón-páncreas y sólo del 18% en el trasplante hepático. En el trasplante de pulmón pasó del 3% en 1993 a un 43% en el año 2002 (3).

Según datos del Registro de la ISHLT-2004 (International Society for Heart and Lung Transplantation) en el año 2002 se utilizaron anticuerpos antiinterleucina-2 (IL-2) en el 25% de los trasplantes pulmonares, anticuerpos monoclonales en el 15% y OKT3® en menos del 1% (4).

Si bien su eficacia es similar en cuanto a prevención del rechazo agudo, la evolución y frecuencia en el tipo de agente usado se ha debido a las características de su administración y a sus efectos secundarios, lo que iremos viendo seguidamente al analizar cada compuesto.

## Tratamientos de inducción

### *Anticuerpos policlonales*

Se obtienen inyectando a conejos o caballos células tímicas humanas o linfocitos, aislando y purificando posteriormente anticuerpos contra dichas células humanas. Contienen anticuerpos contra numerosos antígenos de membrana, presentes solamente en las células T (CD3, CD4 o CD8), pero también otros contra moléculas de adhesión (CD11, CD18) presentes en otras células sanguíneas. Inducen una rápida y profunda linfopenia por lisis dependiente del complemento o por opsonización y fagocitosis; además, modulan la función de las células T.

Los usados en trasplante son la globulina antitimocítica de caballo ATGAM®, la más usada en trasplante pulmonar, con un máximo del 23% en 1995 (dosis: 10-15 mg/kg/día durante 4-14 días) y la globulina antitimocítica de conejo Thymoglobulin® (dosis: 1,5-5 mg/kg/día, 7-14 días).

Hay sólo un estudio prospectivo y aleatorizado, del Duke University Medical Center-Durham con 44 trasplantes de pulmón, que compare ATG de conejo (1,5 mg/kg/día durante 3 días) más ciclosporina, azatioprina y corticoides con triple terapia sola (22 pacientes en cada grupo). La incidencia de rechazo agudo probado con biopsia en

el primer año tras el trasplante de grado 2 o más fue del 23% en el grupo con tratamiento de inducción y del 55% en el grupo de control ( $p=0,03$ ). No hubo diferencia significativa en la incidencia de bronquiolitis obliterante (20% frente a 38%), ni en la de infecciones y neoplasias. La supervivencia actuarial al cabo de uno y dos años fue similar (68% y 64% frente a 73% y 68%, respectivamente) (5).

Su uso se redujo por la falta de especificidad y sus importantes efectos secundarios:

- La citolisis de los linfocitos produce liberación de citocinas, que dan lugar a fiebre y escalofríos hasta en el 80% de los casos tras la administración de la primera dosis. Las erupciones cutáneas son también frecuentes y un 5%-10% de pacientes presentan signos de enfermedad del suero hacia el final de la primera semana de tratamiento.
- Producen depleción intensa y prolongada de todos los linfocitos, no sólo los activados por la respuesta inmunitaria al aloinjerto, lo que conlleva mayor riesgo de infecciones (sobre todo por citomegalovirus) y neoplasias (enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante).
- Pueden producir, además, trombocitopenia, a veces grave, en el 50% de los pacientes y anemia.
- Son laboriosos de preparar, precisan grandes cantidades de proteína heteróloga, los diferentes preparados tienen potencia variable y se pueden producir anticuerpos que neutralicen sus efectos limitando su acción. Precisan infusión intravenosa lenta (4-6 horas).

#### *Anticuerpo monoclonal anti-CD3 murino OKT3®*

OKT3® es un anticuerpo monoclonal de ratón contra el complejo CD3, serie de proteínas asociadas al TCR (antígeno receptor del linfocito T). Al unirse a dicho complejo induce lisis y depleción de linfocitos T. La dosis utilizada es de 5 mg/día durante 7-10 días.

Éste fue el primer anticuerpo monoclonal usado en trasplante, pero su uso para terapia de inducción ha sido muy limitado porque la primera dosis produce con frecuencia síndrome de liberación de citocinas (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos y diarrea), que puede inducir inestabilidad cardiopulmonar, aunque raramente edema pulmonar, y porque se asocia a un riesgo elevado de infecciones y neoplasias (en especial linfomas). Su indicación en trasplante pulmonar tuvo su máximo en 1994 (6%) y actualmente está por debajo del 0,6%.

Wain y cols. utilizaron OKT3® (5 mg/día durante 10 días) junto con ciclosporina A, azatioprina y esteroides en 52 trasplantes pulmonares, con los siguientes resultados: no se produjo rechazo agudo durante la administración de OKT3®, la incidencia de rechazo agudo fue del 63% y la de bronquiolitis obliterante del 31% a los tres años. Los autores concluyen que es seguro y efectivo, pero este estudio carece de grupo de control (6).

Barlow y cols. publicaron en el año 2001 un estudio aleatorizado en trasplante pulmonar y cardiopulmonar, comparando ATG de conejo ( $n=25$ ) y OKT3® ( $n=38$ ) de 1989 a 1991. La incidencia de rechazo agudo al año y a los cinco años fue del 62% y el 69% para el grupo de ATG, frente al 79% y 100% para el de OKT3®, respectivamente ( $p<0,01$ ). La incidencia de bronquiolitis obliterante fue del 16% al año y el 55% a los cinco años para el primer grupo, y del 23% y el 64% para el segundo ( $p$  NS). La supervivencia al año y a los cinco años fue del 72% y el 52% para el grupo de ATG de conejo, y del 63% y el 34% para el de OKT3® ( $p<0,03$ ). Los autores concluyeron que el tratamiento de inducción con ATG de conejo reduce la incidencia de rechazo agudo y mejora la supervivencia actuarial respecto a OKT3®, sin aumentar las infecciones. De 1992 a 1997 utilizaron ATG en 108 pacientes más, mejorando el tiempo hasta el desarrollo de bronquiolitis obliterante, lo que relacionan con una mejor profilaxis contra citomegalovirus (7).

#### *Anticuerpos monoclonales antirreceptor de la interleucina-2*

La interleucina-2 (IL-2) es la citocina que sirve de señal para la proliferación de los linfocitos T. Para ello, se une con alta afinidad al receptor localizado en las células T. Este receptor está formado por tres proteínas transmembrana, CD25, CD122 y CD132. En reposo expresa dos cadenas polipeptídicas, beta y gamma, y precozmente tras

su activación expresará la subunidad alfa del receptor (antígeno de activación de los linfocitos o CD25). Los anticuerpos anti IL-2, al unirse a CD25, bloquean las células T activadas, inhibiendo su expansión clonal mediada por la IL-2, causante de la respuesta inmunitaria contra el injerto. Esto hace que sean muy específicos.

Inicialmente los anticuerpos anti IL-2 de roedores eran neutralizados rápidamente por anticuerpos del receptor debido a su elevada inmunogenicidad. Esto llevó a elaborar nuevos anticuerpos mediante ingeniería genética, como el anticuerpo humanizado daclizumab (Zenapax®) y el quimérico basiliximab (Simulect®).

Los anticuerpos anti IL-2 han demostrado su eficacia para prevenir el rechazo agudo en el trasplante de otros órganos, mejorando la supervivencia y con un excelente perfil de seguridad en cuanto a efectos secundarios, tanto directos del fármaco, como infecciones y neoplasias.

*Daclizumab:* Es un anticuerpo monoclonal anti IL-2 IgG1 humanizado, puesto que está formado por el 90% de secuencias humanas y conserva sólo 6 CDR y diversos aminoácidos adicionales del ratón. Esto permite mantener su alta afinidad por el antígeno, pero reduciendo su poder inmunogénico, siendo así su vida media circulante más larga.

Se administra a dosis de 1 mg/kg, en perfusión intravenosa de 15 minutos. Se pueden utilizar dos dosis (día 0 y 14, protegen del rechazo hasta 42 días) o cinco dosis (día 0 y sucesivas cada 14 días, que protegen del rechazo hasta 90 días).

Garrity y cols. publicaron en un estudio retrospectivo los siguientes resultados a los seis meses de la utilización de daclizumab (n=27) con triple terapia (tacrolimús + azatioprina o micofenolato de mofetilo + esteroides) frente a un grupo de control (n=34): 18% frente al 48% de incidencia de rechazo agudo ( $p < 0,04$ ), 36% frente al 39% de incidencia de infección (CMV 18%/24%) y un caso de PTLD en cada grupo. El tiempo hasta el primer rechazo agudo de al menos A2 fue más largo en el grupo de daclizumab (104/49 días, p NS). No analizan la bronquiolitis obliterante ni la supervivencia (8).

Brock y cols. presentaron un estudio clínico prospectivo en que comparan OKT3® (n=30), ATG (n=34) y daclizumab (n=23, pauta de 5 dosis) a los cuatro años. No encontraron diferencias significativas en el tiempo de UCI, ventilación mecánica u hospitalización, ni tampoco en cuanto a rechazo agudo, bronquiolitis obliterante o supervivencia. En el grupo de OKT3® se produjeron más infecciones, sobre todo bacterianas, pero la diferencia sólo llegó a ser significativa a los dos meses del trasplante, siendo la incidencia del síndrome de liberación de citocinas del 40% y de PTLD del 7%. En el grupo de ATG se detectó trombocitopenia en el 74% de los pacientes y PTLD en el 6%. Los pacientes tratados con daclizumab presentaron menos infecciones en el primer año (77%, 74% y 44%,  $p = 0,02$ ), sin ninguna infección fúngica y con baja incidencia de las víricas, así como sin presencia de PTLD ni efectos secundarios directamente debidos al fármaco (9).

*Basiliximab:* Es un anticuerpo quimérico humano/murino formado por regiones constantes de cadenas pesadas y ligeras de IgG1 humana y regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino anti CD25. La quimerización permite mantener la alta afinidad del anticuerpo.

Se administran dos dosis fijas de 20 mg, el día 0 y el día 4, en bolo o infusión intravenosa. En niños de menos de 35 kg, la dosis total son 20 mg, en dos dosis de 10 mg. Con esta posología óptima se produce una inmunosupresión adecuada durante 30-45 días.

Aunque el daclizumab recibió la aprobación de la FDA antes que el basiliximab, éste ha sido el agente de inducción usado con más rapidez y frecuencia tras su aprobación.

Ha demostrado su eficacia y seguridad en el trasplante de otros órganos. En trasplante pulmonar hay sólo un estudio en 22 pacientes que compara basiliximab con ATG de conejo junto con triple terapia, con una reducción del 26% en la incidencia actuarial de rechazo agudo de grado A2 o más a los seis meses y retraso en el desarrollo de éste, sin efectos adversos debidos al basiliximab ni reducción en el recuento de linfocitos, mientras el grupo de ATG presenta algo más de infecciones, síndrome de liberación de citocinas en la mayoría de pacientes, linfopenia y trombocitopenia.

Está en marcha un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de basiliximab en asociación con ciclosporina A, azatioprina y corticoides.

Desde septiembre de 2001, en nuestro centro administramos basiliximab como uso compasivo a 15 trasplantados de pulmón con la indicación de pacientes con función renal límite o de alto riesgo quirúrgico y comparamos los

resultados con los 13 trasplantes pulmonares del año 2001. No encontramos diferencia significativa en la incidencia de rechazo agudo (13,3% frente al 38,5%,  $p=0,19$ ), ni de bronquiolitis obliterante (20% frente a 38,5%,  $p=0,4$ ), ni en la supervivencia actuarial a los dos años (80% frente a 54%,  $p=0,14$ ). Los resultados son claramente favorables en el grupo de basiliximab, aunque el reducido número de casos no permita alcanzar la significación estadística. No hubo diferencia en la incidencia de infecciones o neoplasias, ni ningún efecto adverso debido directamente a su administración.

## Conclusiones

- Los anticuerpos policlonales, ATGAM® y Thymoglobulin®, fueron los primeros agentes usados para el tratamiento de inducción en el trasplante de pulmón. Su eficacia en la prevención del rechazo agudo está demostrada, pero presentan importantes efectos secundarios.
- El uso del anticuerpo monoclonal OKT3® como inducción en trasplante pulmonar ha sido reducido por los efectos derivados de la profunda e inespecífica linfopenia y por la elevada incidencia del síndrome de liberación de citocinas.
- En la década actual, los anticuerpos antiinterleucina-2 son los más utilizados, puesto que su mayor especificidad reduce los efectos secundarios manteniendo su eficacia en la prevención del rechazo agudo, si bien la experiencia en trasplante pulmonar es limitada, por lo que hacen falta estudios con mayor número de casos y diseño correcto que confirmen su utilidad y seguridad, así como el beneficio a medio y largo plazo.

## Referencias

1. Knoop, C., Haverich, A., Fischer, S. *Immunosuppressive therapy after human lung transplantation*. Eur Respir J 2004; 23: 159-171.
2. Sharples, L.D., McNeil, K., Stewart, S., Wallwork, J. *Risk factors for bronchiolitis obliterans: A review of recent publications*. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 271-281.
3. Kaufman, D.B., Shapiro, R., Lucey, M.R., Cherikh, W.S., Bustami, R.T., Dyke, D.B. *Immunosuppression: Practice and trends*. Am J Transplant 2004; 4(Suppl. 9): 38-53.
4. Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O., Boucek, M.M., Keck, B.M., Hertz, M.I. *The Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report- 2004*. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 805-815.
5. Palmer, S.M., Miralles, A.P., Lawrence, C.M., Gaynor, J.W., Davis, R.D. *Rabbit antithymocyte globulin decrease acute rejection after lung transplantation*. Chest 1999; 166: 127-133.
6. Wain, J.C., Wright, C.D., Ryan, D.P., Zorb, S.L., Mathisen, D.J. *Induction immunosuppression for lung transplantation with OKT3*. Ann Thorac Surg 1999; 67: 187-193.
7. Barlow, C.W., Moon, M.R., Green, G.R. y cols. *Rabbit antithymocyte globulin versus OKT3 induction therapy after heart-lung and lung transplantation: Effect on survival, rejection, infection and obliterative bronchiolitis*. Transpl Int 2001; 14: 234-239.
8. Garrity, E.R., Villanueva, J., Bhorade, S.M., Husain, A.N., Vigneswaran. *Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody*. Transplantation 2001; 71: 773-777.
9. Brock, M.V., Borja, M.C., Ferber, L. y cols. *Induction therapy in lung transplantation: A prospective controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin and daclizumab*. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 1282-1290.
10. Gerbase, M.W., de Perrot, M., Spiliopoulos, A., Nicod, L.P. *Selective monoclonal versus polyclonal antibodies for induction of immunosuppression in lung recipients*. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 103.

# AVANCES EN LA PREVENCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

**A. Solé**

*Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

## Rechazo crónico

La manifestación clinicopatológica del rechazo pulmonar crónico es la bronquiolitis obliterante, principal causa de mortalidad en el trasplante pulmonar después del primer año, y causante de alrededor del 30% de los fallecimientos anuales. Consiste en la obliteración fibrosa de la vía aérea cartilaginosa secundaria a estímulos inmunológicos y no inmunológicos.

El término *síndrome de bronquiolitis obliterante* (BOS) se emplea para definir el deterioro progresivo de la función pulmonar secundario a las lesiones fibróticas de la vía aérea, sin necesidad de diagnóstico histológico. Se establece el diagnóstico de BOS cuando las cifras de FEV1 descienden más del 20% respecto a los mejores valores post-trasplante, tras excluir otras causas.

El rechazo crónico es el talón de Aquiles del trasplante pulmonar; de hecho, su frecuencia aumenta con el tiempo de supervivencia tras el trasplante y afecta al 12% de los receptores al cabo de un año y a más del 50% a los cinco años.

En el mecanismo fisiopatológico del rechazo crónico intervienen factores etiológicos de tipo inmunológico y no inmunológico. Los factores de riesgo implicados con mayor frecuencia han sido los episodios repetidos de rechazo agudo, las desigualdades entre el HLA del donante y el receptor, y la bronquiolitis linfocitaria, que algunos autores relacionan con una forma histológica precoz del BOS.

## Alternativas

Las alternativas para reducir la elevada morbilidad precoz y tardía del trasplante pulmonar pueden ser de tipo preventivo, mediante la identificación precoz de los pacientes susceptibles de rechazo crónico, y farmacológicas, desarrollando fármacos más eficaces y menos tóxicos.

### *Alternativas preventivas*

Entre las herramientas de diagnóstico precoz disponemos de estudios de función pulmonar, biopsia transbronquial de vigilancia del rechazo agudo, TAC torácica de alta resolución, marcadores de inflamación como el análisis del óxido nítrico exhalado y esputo inducido, estudio de citocinas en lavado broncoalveolar y la detección de anticuerpos específicos HLA.

### Función pulmonar

Actualmente, el seguimiento tras el trasplante se realiza monitorizando los parámetros de la función pulmonar. Se ha demostrado que la detección de alteraciones de la ventilación pulmonar y el resultado positivo en el test de la metacolina pueden predecir el BOS en trasplantes bipulmonares antes que la espirometría. Recientemente, también se ha analizado la rentabilidad de los diferentes parámetros que engloba el estadio BOS 0-p (potencial BOS).

### Detección del rechazo agudo silente mediante biopsia transbronquial

Hay alrededor de un 30% de rechazos agudos silentes cuya evolución se desconoce. Recientemente se analizaron 1159 biopsias transbronquiales en 184 trasplantes de pulmón. Un 24% de los A1 progresaron y un 16% desarrolla-

ron bronquiolitis linfocitaria. Además, los pacientes con dos o más A1 en los 12 primeros meses desarrollan BOS más precoz y frecuentemente.

### Estudios radiológicos

Persisten las controversias sobre la sensibilidad de la TAC en el diagnóstico del BOS. Un estudio reciente apunta buenos resultados con la TC-AR dinámica ultrarrápida (*electron beam CT scan*).

### Marcadores de inflamación

La determinación de marcadores de la inflamación en el seguimiento posoperatorio puede ser útil para detectar el rechazo crónico en sus fases iniciales. El contacto permanente del parénquima pulmonar con el medio externo nos permite explorar de forma indirecta y no invasiva el estado del injerto a través del análisis del aire exhalado y del esputo.

El óxido nítrico (NO) es una molécula que participa activamente en la cascada inflamatoria, modulando la expresión de las moléculas de adhesión, la interacción entre los leucocitos y el endotelio vascular, y la infiltración de los leucocitos activados en las zonas de inflamación.

Se ha relacionado el NO con la patogénesis del BOS a través de su capacidad para destruir el epitelio bronquial, mantener la respuesta inflamatoria y activar los fibroblastos. Recientemente, se ha observado que los pacientes con BOS presentan concentraciones de óxido nítrico exhalado (eNO) más altas que los receptores sin BOS y que los voluntarios sanos. Además, el aumento del eNO puede preceder en varios meses al desarrollo de la pérdida de función pulmonar y se han sugerido niveles de corte.

Los pacientes con bronquiolitis linfocitaria y un descenso del FEV1 <20% presentan concentraciones altas de eNO, que se normalizan tras el tratamiento con corticoides o el cambio del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina a tacrolimús.

La determinación del eNO puede ser útil para monitorizar los fenómenos inflamatorios de las vías respiratorias que acompañan a las fases precoces del rechazo crónico. Concentraciones altas de eNO nos deben inducir a explorar el estado del injerto y optimizar la inmunosupresión.

El esputo inducido es un procedimiento no invasivo que permite valorar el estado inflamatorio de las vías aéreas. En el esputo inducido se puede analizar el componente celular y el componente soluble restante tras su centrifugación.

Beeh, al estudiar el componente celular del esputo, inducido observó que los pacientes trasplantados presentaban un mayor número de células, fundamentalmente neutrófilos, que los controles sanos. Los pacientes con rechazo crónico presentaban un mayor número de neutrófilos que los pacientes sin rechazo, y el porcentaje de neutrófilos se correlacionaba de forma inversa con la función pulmonar.

Las proteasas liberadas por los neutrófilos desempeñan un papel crucial en procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La MMP-9 (metaloproteínasa 9 de matriz) es una proteasa que se activa y expresa en respuesta al TNF- $\alpha$ . La acción nociva de las proteasas es inhibida por distintas proteínas protectoras, como la TIMP. La IL-10 es una citocina que posee una potente actividad antiinflamatoria, controlando y regulando la expresión de proteínas protectoras, como la TIMP, en los lugares de inflamación. La proteasa MMP-9 y su proteína inhibidora, la TIMP-1, se han encontrado en el suero y el esputo de pacientes con procesos inflamatorios crónicos, como la EPOC y el asma.

Analizando el sobrenadante del esputo inducido tras el trasplante pulmonar, Beeh ha observado que los pacientes trasplantados presentan niveles superiores de la proteasa MMP-9 que los controles sanos, y esto mismo ocurre en los receptores con rechazo crónico con respecto a los receptores sin rechazo. Las concentraciones de la proteína inhibidora de las proteasas, la TIMP-1, eran mayores en los pacientes trasplantados que en los controles sanos y significativamente mayores en los pacientes sin rechazo crónico que con éste, lo que confirma su efecto protector. Los receptores sin rechazo crónico presentaban concentraciones más altas de IL-10 que los receptores con rechazo crónico, mientras que, contrariamente, los niveles de la citocina proinflamatoria, el TNF- $\alpha$ , estaban elevados en los pacientes con rechazo crónico.

## Desequilibrio de fibrosis

Estudios en animales y en humanos han apuntado a un papel crucial del equilibrio IF $\gamma$ , IL-12, IL-4 en la regulación de la inflamación crónica y la fibroproliferación. El grupo de Meloni analizó varias citocinas en lavado broncoalveolar y variables clínicas para predecir el BOS. Las concentraciones bajas de IL-12 se establecieron como marcador preclínico.

## Anticuerpos específicos HLA

El Grupo de la Universidad de Pittsburg ha demostrado que la presencia de anticuerpos específicos HLA se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar rechazo agudo, y de que éste sea recurrente, bronquiolitis linfocítica y BOS. El cribado postrasplante puede ser un elemento pronóstico en la evolución del injerto.

## En resumen

Los pacientes con rechazo crónico presentan un aumento de neutrófilos y proteasas en el esputo inducido, y su identificación precoz nos debe poner sobre aviso de la necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor.

El aumento del eNO, del porcentaje de neutrófilos en el esputo inducido y de los mediadores de la inflamación en el sobrenadante, nos debe alertar sobre una posible disfunción del injerto y la necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor.

## *Alternativas farmacológicas*

Los resultados actuales del trasplante pulmonar obligan a un estudio constante de nuevos fármacos que permitan mejorar la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida, reduciendo el elevado número de efectos adversos.

## Antiproliferantes

El sirolimús (rapamicina) y el everolimús son fármacos que poseen una potente actividad inmunosupresora y una marcada acción antiproliferativa. A las concentraciones terapéuticas habituales, presentan una elevada capacidad antiproliferativa en cultivo de fibroblastos, claramente superior a la observada con la ciclosporina y el tacrolimús.

En un estudio multicéntrico, con doble ocultación y de asignación aleatoria, para comparar la eficacia del everolimús con la de la azatioprina en la prevención primaria del rechazo crónico, tras un año de tratamiento, los pacientes que recibieron everolimús tenían una menor incidencia de BOS (14,9%) que los tratados con azatioprina (24,1%), pero a los dos años de seguimiento estas diferencias perdían significación estadística por el elevado número de abandonos a causa de los efectos adversos del everolimús y la falta de eficacia de la azatioprina.

## Fármacos inhalados

La comunicación del injerto pulmonar con el medio ambiente a través del aire inspirado posibilita la administración de fármacos inmunosupresores por vía inhalada. En este sentido, se han ensayado los corticoides inhalados y la ciclosporina nebulizada.

Los corticoides inhalados no han resultado útiles para prevenir el desarrollo de BOS en receptores de trasplante pulmonar clínicamente estables, aunque sí parecen serlo en las fases iniciales del rechazo crónico. En este senti-

do, de Soyza y cols. han observado que, en las fases precoces del BOS, la administración de corticoides inhalados se acompañaba de una reversión de la bronquiolitis linfocitaria y una mejora de la función pulmonar.

La ciclosporina nebulizada se ha mostrado eficaz en el tratamiento del rechazo agudo refractario y para estabilizar la función pulmonar de los pacientes con BOS que no responde a otros fármacos. El principal inconveniente de la ciclosporina nebulizada son los efectos adversos que produce su inhalación, los cuales obligan a suspender su administración en un número significativo de pacientes.

### Azitromicina

Estudios experimentales y clínicos han observado que los macrólidos tienen un efecto antiinflamatorio que puede ser útil en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos como el asma, la panbronquiolitis difusa y la fibrosis quística. Recientemente, la azitromicina se ha empleado con éxito en el tratamiento de los pacientes con BOS. La mejoría funcional tras la administración de azitromicina se ha atribuido a su efecto antiinflamatorio relacionado con la inhibición de la síntesis de IL8 y TNF $\alpha$ , y a su reconocida acción antipseudomonas no bactericida.

### Estatinas

Las estatinas, además de su acción hipolipemiente, poseen un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Algunos datos apuntan a que, en el trasplante pulmonar, las estatinas reducen la incidencia de rechazo agudo y crónico y mejoran la supervivencia.

### Tolerancia inmunológica

Una alternativa terapéutica muy atractiva consiste en la inducción de tolerancia inmunológica. En este sentido, hay resultados prometedores en pacientes sometidos a trasplante pulmonar en los que se han utilizado estrategias de depleción con anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab (Campath-1H), o dosis altas de ATG, seguidas de monoterapia con tacrolimús.

En los estudios actualmente en curso, las dosis altas de ATG y el alemtuzumab consiguen reducir significativamente los niveles de linfocitos CD4 y CD8 durante los 6 primeros meses tras el trasplante. No obstante, en ambos casos se observa un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones oportunistas bacterianas, víricas y fúngicas.

## Referencias

- Allen, J.H. Heart Lung Transplant 2005; 24: 88.
- Azzola, A. Transplantation 2004; 27: 275.
- Beeh, K.M. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 1144.
- Beeh, K.M. Thorax 2001; 56: 7.
- Chakinala, M.M. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 1396.
- De Soyza, A. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1209.
- Estenne, M.J. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 297.
- Gabbay, E. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2182.
- Gerhardt, S.W. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 121.
- Girnita, A.L. Am J Transplant 2005; 5: 131.
- Girnita, A.L. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 1135.
- Groetzner, J. J Heart Lung Transplant 2004; 33: 632.



- Hopkins, P.M. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1022.
- Johnson, B.A. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1271.
- Keenan, R.J. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 335.
- McCurry, K.R. J Heart Lung Transplant 2004; 23: S111.
- Meloni, F. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 1053.
- Ramsey. Am J Respir Crit Care Med 2004.
- Snell, G.I. J Heart Lung Transplant 2003; 22(Suppl. 1): S207-S208.
- Snell, G.I. J Heart Lung Transplant 2004; 23(Suppl. 2): S45.
- Trulock, E.P. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 804.
- Van den Berg, J.W.K. Clin Transplant 2004; 18: 605.
- Verleden, G.M. Eur Respir J 2003; 21: 429.
- Verleden, G.M. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 908.
- Verleden, G.M. Transplantation 2004; 78: 730.
- Whitford, H. Transplantation 2002; 73: 1793.
- Zeevi, A. J Heart Lung Transplant 2004; 23: S165.

## ANTICALCINEURÍNICOS EN EL TRASPLANTE PULMONAR

### C. Bravo

Aunque un número reducido de trasplantes pulmonares y cardiopulmonares se realizó entre 1963 y 1973 (1, 2), la historia del trasplante cardiopulmonar (3) (1981) y pulmonar (4) (1983) está entrando en su tercera década. Después de los éxitos iniciales a principio de los años ochenta, el número de trasplantes pulmonares realizados y de candidatos incluidos en las listas de espera creció rápidamente. Hoy en día, el estancamiento en el número de donantes pulmonares válidos ha llevado a una estabilización de los trasplantes realizados, a un incremento del tiempo de espera y, en consecuencia, a un aumento de la mortalidad en las listas de espera (5). Además, el éxito considerable de estas modalidades de trasplante de órgano sólido se ha visto enturbiado por la incidencia y gravedad del rechazo crónico o síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS).

No existe consenso entre los distintos centros en cuanto a las pautas inmunosupresoras. Menos del 50% de los receptores reciben algún tipo de terapia de inducción, que muestra una tendencia a sustituir los agentes policlonales antilinfocíticos y antitimocíticos por los antagonistas de los receptores de la interleucina-2 (IL-2). Nuestro grupo, al igual que el 80% de los centros, utiliza como pauta de mantenimiento la combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimús o ciclosporina), un antagonista de la síntesis de purinas (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y corticosteroides. A los cinco años del trasplante, el 4,6% de los pacientes utilizan sirolimús (rapamicina). Las pautas sin corticosteroides representan el 5% a los cinco años del trasplante. La toxicidad secundaria a los fármacos inmunosupresores puede provocar, entre otras complicaciones: osteoporosis, hipertensión arterial, insuficiencia renal, hiperlipidemia y diabetes mellitus. También en relación con la inmunosupresión se ha observado un incremento de las neoplasias *de novo*, que afectan al 10% de los pacientes a los 5 años del trasplante.

La supervivencia actuarial del trasplante pulmonar en el periodo 1990-2001 fue del 83% a los 3 meses, 73% al año, 57% a los 3 años, 45% a los 5 años y 23% a los 10 años. Sin embargo, la supervivencia ha mejorado significativamente en los últimos años si se comparan los periodos 1998-2001 y 1988-1992.

El diagnóstico pretrasplante tiene un factor de impacto importante en la supervivencia precoz del injerto. La HPP, FPI y la sarcoidosis presentan una mortalidad precoz superior a los otros diagnósticos. A partir de los dos años, los pacientes con FPI presentan los peores resultados y los pacientes con FQ la mejor supervivencia. La supervi-

vencia actuarial del trasplante unipulmonar en la EPOC y en el enfisema por déficit de  $\alpha_1$ - antitripsina es significativamente mayor que en la modalidad bipulmonar. Sin embargo, estas diferencias no se observan en los pacientes con HPP y FPI (6).

Los principales factores de riesgo de mortalidad al año del trasplante se corresponden con: la edad elevada del donante y/o receptor, el tiempo de isquemia, el volumen de trasplantes realizados por el centro trasplantador, los niveles de creatinina y bilirrubina sérica, la relación del índice de masa corporal donante-receptor, y las necesidades de oxígeno del receptor en reposo. El fallo precoz del órgano y las infecciones no producidas por el citomegalovirus (CMV) son las principales causas de muerte durante los primeros 30 días después del trasplante. El rechazo agudo y la infección por CMV son complicaciones habituales durante el primer año tras el trasplante. Después de los doce primeros meses, un 30% de los fallecimientos son como consecuencia del BOS.

Entre las principales complicaciones derivadas del trasplante pulmonar cabe destacar las inmunológicas:

- Rechazo agudo: la mayor parte de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar presentan al menos un episodio de rechazo agudo. La incidencia disminuye a partir de los 100 días postrasplante, aunque puede presentarse en cualquier momento de su evolución. La realización de una biopsia transbronquial en pacientes asintomáticos demostró la existencia de rechazo agudo mínimo o moderado en el 39% de los casos (7-9). Las manifestaciones clínicas, radiográficas y espirométricas son inespecíficas y lo hacen indistinguible de un proceso infeccioso (10). La biopsia transbronquial es un método seguro y eficaz para el diagnóstico del rechazo agudo. En un estudio, el rechazo agudo se confirmó histológicamente mediante biopsia transbronquial en el 66% de pacientes con sospecha clínica (9, 10). En el examen histológico se observan infiltrados linfocíticos perivasculares que en ocasiones afectan el intersticio y los espacios alveolares (11). El tratamiento consiste en la administración de bolos de metilprednisolona endovenosa a dosis de 10-15 mg/kg/día durante 3 días consecutivos, asociándose en algunos casos a un incremento transitorio de la terapia inmunosupresora. A pesar de ello, un 30% de los pacientes presentan rechazo agudo persistente o recurrente (9).
- Rechazo crónico: representa la causa principal de morbilidad en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Histológicamente se manifiesta en forma de bronquiolitis obliterante, que consiste en un proceso linfoproliferativo que afecta las pequeñas vías respiratorias produciendo fibrosis de la submucosa y obliteración luminal. La sensibilidad de la biopsia transbronquial para su diagnóstico es tan pobre (17%) (12) que, en lugar de definirlo histológicamente, se prefiere el término de BOS en relación a la obstrucción bronquial. Entre los factores de riesgo conocidos destacan: el rechazo agudo, la infección por CMV, la isquemia de la vía aérea y la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) (13-18). El BOS es raro durante los seis primeros meses tras el trasplante, pero su prevalencia aumenta con el tiempo y afecta al 60%-70% de los pacientes a los 5 años (14, 18). La clínica es insidiosa, con disnea, tos productiva, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y episodios de traqueobronquitis purulenta. Funcionalmente, hay signos de obstrucción bronquial progresiva (18, 19). La evolución es muy variable y se caracteriza por periodos de estabilidad. El tratamiento del BOS consiste en el aumento de la inmunosupresión. Se han probado distintas pautas con tacrolimús, rapamicina, ciclosporina inhalada, metotrexato y altas dosis de corticosteroides, pero ninguna ha demostrado ser superior a las demás. En algunos casos, se ha conseguido entretener la pérdida de función pulmonar (20-24). El pronóstico es malo, con una mortalidad del 40% a los dos años del diagnóstico. El trasplante es un tratamiento muy controvertido debido a los malos resultados y a la escasez de donantes (23). Ante la falta de tratamiento efectivo para el BOS, se intenta realizar estrategias preventivas mediante biopsia transbronquial de seguimiento durante el primer año, en espera de que una detección precoz y el tratamiento del rechazo agudo asintomático disminuya el riesgo de BOS. También la profilaxis para el CMV parece que podría disminuir la incidencia de BOS (25, 26). Actualmente se están realizando estudios comparativos con gran número de pacientes entre la ciclosporina y el tacrolimús para valorar la incidencia de BOS.

En resumen y en relación a la utilización de los fármacos inmunosupresores anticalcineurínicos, podemos afirmar que, en la actualidad, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con tres fármacos es la pauta más habitual en el postrasplante pulmonar. Los beneficios de las nuevas estrategias de monitorización de la ciclosporina en términos de prevención del rechazo agudo y de la toxicidad renal, están por demostrar en el trasplante pulmonar.

Por el momento todavía no hay datos que confirmen que la terapia de mantenimiento con tacrolimús redunde en una mejor prevención del rechazo agudo y crónico si se compara con las pautas que utilizan ciclosporina. En el trasplante pulmonar, la utilización de micofenolato de mofetilo parece que no añade beneficios al uso de la azatioprina en combinación con ciclosporina monitorizada con niveles C0.

El tratamiento del rechazo crónico sigue siendo uno de los obstáculos más difíciles de superar por los médicos trasplantadores. Según los datos publicados parece que los pacientes con rechazo crónico en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina se beneficiarían de su sustitución por tacrolimús.

Ante la gravedad de las complicaciones inmunológicas del trasplante pulmonar, durante los últimos cinco años se está realizando un gran esfuerzo internacional para diseñar y poner en marcha estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados y que incluyan un gran número de pacientes, con el objetivo de poder optimizar y racionalizar el uso de las pautas inmunosupresoras en el trasplante pulmonar (27).

## Referencias

1. Wildevuur, C.R.H., Benfield, J.R. *A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons*. Ann Thorac Surg 1970; 9: 489-515.
2. Veith, F.J., Koerner, S.K. *Problems in the management of human lung transplant patients*. Vasc Surg 1974; 8: 273-282.
3. Reitz, B.A., Wallwork, J.L., Hunt, S.A. y cols. *Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease*. N Engl J Med 1982; 306: 557-564.
4. Toronto Lung Transplant Group. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 1986; 314: 1140-1145.
5. 1997 Annual report of the US. *Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network – transplant dat: 1988-1996*. United Network for Organ Sharing, Richmond, VA, 1997.
6. Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O. y cols. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report - 2003*. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 625-635.
7. Trulock, E.P., Ettinger, N.A., Brunt, E.M., Pasque, M.K., Kaiser, L.R., Cooper, J.D. *The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: An analysis of 200 consecutive procedures*. Chest 1992; 102: 1049-1054.
8. Becker, F.S., Martínez, F.J., Brunsting, L.A., Deeb, G.M., Flint, A., Lynch, J.P., III. *Limitations of spirometry in detecting rejection after single-lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 159-166.
9. Guillinger, R.A., Paradis, I.L., Dauber, J.H. y cols. *The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2037-2043.
10. Millet, B., Higenbottanm, T.W., Flower, C.D.R., Stewart, S., Wallwork, J. *The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart-lung transplantation*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 62-67.
11. Yousem, S.A., Berry, G.J., Cagle, P.T. y cols. *Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 1-15.
12. Chamberlain, D., Maurer, J., Chaparro, C., Idolor, L. *Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 963-971.
13. Bando, K., Paradis, I.L., Similo, S. y cols. *Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation: An analysis of risk factors and management*. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 4-14.
14. Heng, D., Sharples, L.D., McNeil, K., Stewart, S., Wreghitt, T., Wallwork, J. *Bronchiolitis obliterans syndrome: Incidence, natural history, prognosis, and risk factors*. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1255-1263.
15. Ettinger, N.A., Bailey, T.C., Trulock, E.P. y cols. *Cytomegalovirus infection and pneumonitis: Impact after isolated lung transplantation*. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1017-1023.

16. Wisser, W., Wekerle, T., Zlabinger, G. y cols. *Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome: After lung transplantation*. En: Duncan, S.R., Paradis, I.L., Yousem, S.A. y cols. (Eds.). *Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients*. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1419-1425.
17. Duncan, S.R., Paradis, I.L., Yousem, S.A. y cols. *Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients*. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1419-1425.
18. Nathan, S.D., Ross, D.J., Belman, M.J. y cols. *Bronchiolitis obliterans in single-lung transplant recipients*. Chest 1995; 107: 967-972.
19. Date, H., Lynch, J.P., Sundaresan, S., Cooper, J.D., Patterson, G.A., Trulock, E.P. *The impact of cytologic therapy on bronchiolitis obliterans syndrome*. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 869-875.
20. Dusmer, M., Maurer, J., Winton, T., Kesten, S. *Methotrexate can halt the progression of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 948-954.
21. Kesten, S., Chaparro, C., Scavuzzo, M., Gutiérrez, C. *Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome*. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 905-912.
22. Iacono, A.T., Keenan, R.J., Duncan, S.R. y cols. *Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1451-1455.
23. Novick, R.J., Stitt, L.W., Al-Kattan, K. y cols. *Pulmonary retransplantation: Predictors of graft function and survival in 230 patients: Pulmonary Retransplant Registry*. Ann Thorac Surg 1998; 65: 227-234.
24. Tamm, M., Sharples, L.D., Higenbottam, T.W., Stewart, S., Wallwork, J. *Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplantation: Surveillance biopsies*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1705-1710.
25. Duncan, S.R., Grgurich, W.F., Iacono, A.T. y cols. *A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 146-152.
26. Soghikian, M.V., Valentine, V.G., Berry, G.J., Patel, H.R., Robbins, R.C., Theodore, J. *Impact of ganciclovir prophylaxis on heart lung and lung transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 881-887.
27. Knoop, C., Haverich, A., Fischer, S. *Immunosuppressive therapy after human lung transplantation*. Eur Respir J 2004; 23: 159-171.

## INHIBIDORES DE LA mTOR EN EL TRASPLANTE PULMONAR

**P. Ussetti**

*Clínica Puerta de Hierro, Madrid.*

### Introducción

El sirolimús, también conocido como rapamicina (Rapamune®), y el everolimús (Certican®) son los prototipos de una nueva familia de fármacos inmunosupresores muy potentes y efectivos, los inhibidores TOR (ITOR).

El sirolimús es un macrólido que se obtiene como resultado de la fermentación de una bacteria, *Streptomyces hygroscopicus*, descubierta en 1969 en muestras de tierra de la isla de Pascua, en una zona conocida como Rapa Nui.

El everolimús es un análogo 2-hidroxietilo del sirolimús (40-O-[2-hidroxietilo]), que se sintetizó con objeto de mejorar sus propiedades galénicas.

### Mecanismo de acción

Los inhibidores TOR tienen un mecanismo de acción distinto al del resto de inmunosupresores: bloquean la proliferación celular en la fase G1 tardía del ciclo celular, evitando la progresión desde la fase G1 a la fase S, o de síntesis, bloqueando la señal de proliferación celular.

Los ITOR precisan unirse a las inmunofilinas intracelulares para ejercer su acción. Su estructura química es parecida a la del tacrolímús y comparte con éste la misma inmunofilina de unión, la FKBP12. El complejo ITOR-FKBP12, se une a unas proteínas conocidas como *mammalian target of rapamicin* (mTOR), cuya función fundamental es activar las enzimas de las que depende la síntesis de ADN y las proteínas necesarias para la proliferación celular.

Los ITOR bloquean la proliferación de los linfocitos T, los linfocitos B, disminuyendo la síntesis de inmunoglobulinas, y las células mesenquimales.

En asociación con la ciclosporina tienen un efecto inmunosupresor sinérgico *in vitro* e *in vivo*. En combinación con el tacrolímús, se observó *in vitro* un efecto antagónico, por la competencia con la inmunofilina FKBP12, pero se ha constatado un efecto sinérgico *in vivo*, debido a su abundancia intracelular.

## Farmacocinética y monitorización terapéutica

La absorción oral de los ITOR se ve interferida por los alimentos ricos en grasas, por lo que se recomienda administrarlos sin alimentos.

La semivida del sirolímús es de 60 horas, lo que permite su administración cada 24 horas y sus concentraciones se estabilizan a los 7-14 días de haber iniciado el tratamiento.

El everolímús presenta una mejor área bajo la curva (AUC) y alcanza su estado estable más rápidamente que el sirolímús. Su semivida es de 30 horas y se administra cada 12 horas.

Los ITOR se metabolizan en el citocromo P450 (enzima CYP-3A4) del hígado y el intestino, y sus metabolitos se eliminan por el tracto gastrointestinal (90%).

Las alteraciones hepáticas reducen el aclaramiento de los ITOR, por lo que es necesario disminuir la dosis en pacientes con hepatopatía, pero no precisan modificación en caso de insuficiencia renal.

Los inhibidores o inductores del citocromo P-450 disminuyen o aumentan el aclaramiento de los ITOR, por lo que no es recomendable su administración concomitante.

Los ITOR y la ciclosporina comparten el mismo metabolismo hepático e intestinal, por lo cual, administrados conjuntamente, presentan interacciones farmacocinéticas que aumentan las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. El incremento de la exposición tisular a la ciclosporina ocasionado por los ITOR potencia la nefrotoxicidad de aquélla.

Zimmerman observó en voluntarios sanos que la administración conjunta de ciclosporina, en su formulación Neoral®, y sirolímús aumentaba el AUC de este último más de un 200%. Esta interacción era menor cuando se administraba la ciclosporina en su presentación Sandimmune®, o la administración de Neoral® se distanciaba más de 4 horas de la del sirolímús. Al administrar simultáneamente everolímús y Neoral®, se observa también un aumento del AUC del everolímús del 168% (menor que con el sirolímús), que se reduce al 74% en asociación con Sandimmune®.

La administración conjunta de sirolímús y tacrolímús no modifica significativamente el AUC del primero. En un estudio de pacientes con trasplante renal tratados con sirolímús en combinación con ciclosporina o tacrolímús, se observó una menor exposición al sirolímús (AUC) en los pacientes que recibían tacrolímús, en comparación con los tratados con ciclosporina, en que fue mayor la exposición. No obstante, la administración de sirolímús a dosis >2 mg/24 h produce una reducción en la exposición al tacrolímús. En receptores de trasplante renal estable, 14 días de tratamiento con sirolímús producen una reducción significativa del AUC del tacrolímús.

La variabilidad interindividual en la absorción de los ITOR y las frecuentes interacciones farmacológicas recomiendan la monitorización sistemática de los niveles plasmáticos para obtener concentraciones terapéuticas adecuadas y minimizar los efectos adversos dependientes de la dosis.

Las concentraciones se estabilizan después de 5-7 días, por lo que se recomienda determinar los niveles al iniciar el tratamiento y cuando se modifican las dosis o se introducen o retiran otros fármacos con metabolismo hepático.

En combinación con inhibidores de la calcineurina, se aconseja mantener los niveles de sirolímús entre 4 y 12 (HPLC-MC), mientras que si se administra asociado a antimetabolitos se recomiendan niveles mayores, entre 10-15 g/l. Para el everolímús, las concentraciones recomendadas oscilan entre 3 y 8 ng/dl.

## Eficacia

Diversos estudios han demostrado que los ITOR son seguros y eficaces en receptores de trasplante renal y cardíaco, pero los datos en el trasplante pulmonar son escasos. En estudios no controlados, el sirolimús se ha utilizado como alternativa a los inhibidores de la calcineurina en casos de toxicidad asociada y en pacientes con rechazo crónico que no respondía a otros fármacos.

Snell (1) fue el primero en publicar su experiencia clínica en 46 receptores, 23 de pulmón y 13 de corazón, por 56 indicaciones: fracaso renal en 30 casos, 9 casos en diálisis y rechazo agudo o crónico resistente al tratamiento en 11 casos. El sirolimús mejoró o estabilizó el proceso en 35 casos. La función renal mejoró o se estabilizó en 25 de los 30 pacientes tras la reducción o supresión de los inhibidores de la calcineurina. Los efectos adversos fueron frecuentes, especialmente las infecciones en los receptores de trasplante pulmonar (61%).

En un estudio de 12 receptores con BOS, Cahill (4) observó una respuesta variable en la función pulmonar. Los cambios en el FEV1 no fueron significativos al analizar la población en su conjunto, pero los pacientes con un rápido deterioro de la función pulmonar fueron los que mejoraron con el tratamiento. El sirolimús se administró en combinación con inhibidores de la calcineurina y los efectos adversos fueron frecuentes (4).

En nuestra experiencia inicial, tres de los cuatro pacientes con BOS presentaron una estabilización de la función pulmonar, y en los tres pacientes con toxicidad por inhibidores de la calcineurina, mejoraron al retirar estos fármacos, sin cambios significativos en la función pulmonar (3).

Recientemente, Venuta (2) ha combinado sirolimús con azatioprina a dosis bajas en 15 receptores de trasplante pulmonar con insuficiencia renal, 8 de los cuales presentaban además BOS. A los tres meses de suspender el tratamiento con inhibidores de la calcineurina, las cifras de creatinina habían bajado y la función pulmonar se mantuvo estable en los pacientes sin BOS.

El everolimús ha sido comparado con la azatioprina para la prevención de la BOS en un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. La incidencia de rechazo agudo fue menor en los pacientes tratados con everolimús. La incidencia de BOS en el primer año fue menor en los pacientes tratados con everolimús (14,9% frente a 24,1%), pero a los dos años de seguimiento las diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas.

Con respecto al sirolimús, está en marcha en Estados Unidos un estudio multicéntrico (AIRSAC) que compara su eficacia con la de la azatioprina, ambos en combinación con tacrolimús y corticoides.

## Tolerancia

Los principales efectos adversos de los ITOR son dependientes de la dosis y consisten en mielosupresión (trombopenia, anemia y leucopenia), hiperlipemia, sobreinmunosupresión e interferencia con la cicatrización, con dos series que han descrito deshiscencia bronquial (5, 6). Otros efectos adversos menos frecuentes son: cefaleas, poliartralgias, estomatitis, epistaxis, diarrea, alteraciones cutáneas (acné) y, raramente, neumonía intersticial.

## Conclusiones

Con la experiencia acumulada hasta ahora, parece adecuado probar la administración de ITOR en las siguientes indicaciones:

1. Pacientes con rechazo crónico que no responde a otros tratamientos. En estos pacientes debería considerarse su administración en una fase precoz.
2. Pacientes con toxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina.
3. Prevención primaria del rechazo agudo y crónico: se necesitan más estudios para recomendar el empleo de los ITOR en la prevención primaria del rechazo agudo y crónico.

## Referencias

1. Snell, G.I., Levvey, B.J., Kotsimbos, A.T.C., Whitford, H., Williams, T.J., Richardson, M.R. *Rescue therapy: A role for sirolimus in lung and heart transplant recipients*. *Transplant Proc* 2001; 33: 1084-1085.
2. Venuta, F., de Giacomo, T., Rendina, E.A. y cols. *Recovery of chronic renal impairment with sirolimus after lung transplantation*. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1940-1943.
3. Ussetti, P., Laporta, R., de Pablo, A., Carreño, C., Segovia, J., Pulpón, L. *Rapamycin in lung transplantation: Preliminary results*. *Transplant Proc* 2003; 35: 1974-1977.
4. Cahill, B.C., Somerville, K.T., Crompton, J.A. y cols. *Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection*. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 169-176.
5. King-Biggs, M.B., Dunitz, J.M., Park, S.J., Kay Savik, S., Hertz, M.I. *Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation*. *Transplantation* 2003; 75: 1437-1443.
6. Groetzner, J., Kur, F., Spelsberg, F. y cols. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 632-638.

## EL TRASPLANTE HEPÁTICO DOMINÓ O SECUENCIAL

**J. Figueras**

*Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

### Resumen

El trasplante hepático dominó consiste en la utilización del órgano extirpado en el momento de realizar un trasplante de hígado en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

### Material y métodos

Entre febrero de 1999 y diciembre de 2004 hemos realizado en nuestra unidad 24 trasplantes hepáticos dominó.

### Resultados

Los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar eran más jóvenes (36 años), que los receptores del segundo trasplante (68 años). La evolución de los pacientes trasplantados por polineuropatía amiloidótica familiar ha sido excelente, estando en la actualidad todos los pacientes vivos y sin complicaciones. Entre los receptores del segundo trasplante un paciente falleció en el postoperatorio. Otros dos pacientes fallecieron por recidiva tumoral a los 18 meses y por recidiva del VHC a los 9 meses. El resto de pacientes no ha mostrado síntomas de aparición de polineuropatía amiloidótica familiar durante el seguimiento. La supervivencia a lo 60 meses fue del 100% y del 62% respectivamente para los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar y los receptores del injerto dominó.

### Conclusión

Los resultados del trabajo permiten concluir que el trasplante hepático dominó es técnicamente factible y permite incrementar el número de injertos sin riesgo aparente para ninguno de los dos receptores, el afectado de polineuropatía amiloidótica familiar y el trasplantado con el hígado del anterior.

## AUXILIARY LIVER TRANSPLANTATION

**N.D. Heaton**

*Liver Transplant Surgical Service, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK.*

The ability of the human liver to regenerate even after severe injury is well known. The concept of auxiliary liver transplantation has long proved attractive to manage patients with acute liver failure who are unlikely to survive long enough for the injured liver to regenerate. Currently, the gold standard is orthotopic liver replacement. However, the majority of these patients are young and will require life-long immunosuppression and are at significant risk of complications. The concept of auxiliary liver transplantation was first described in a dog model in 1955. Initially, it was hoped that a heterotopic auxiliary graft might prove to be a lesser operation than whole liver replacement. The first reported case in humans was in 1965, but of 47 auxiliary grafts performed between 1964-1980 only two long-term survivors were reported. Of these two, one transplant was performed for chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma developed in the remnant native liver.

More recently, interest has arrived in the concept of auxiliary liver transplantation and in this study we reported the results of 48 auxiliary liver transplants performed for acute liver failure over the past 12 years. All patients satisfied the King's College Hospital criteria for transplantation for acute liver failure. Depending on the donor and recipient size, a variety of orthotopic auxiliary grafts were used including left lateral segment left lobe, right lobe and whole liver.

Space is created by resecting the native liver using a combination of Cavitron ultrasonic suction aspirator (CUSA) and Argon, often with inflow occlusion. Care must be taken to maintain satisfactory cerebral perfusion and hemodynamically unstable patients should receive rapid orthotopic liver replacement rather than auxiliary graft. Grafts are implanted using a piggy-back technique for venous outflow, end-to-side portal vein anastomosis with an infra-renal donor iliac artery conduit. The bile duct is drained with a short retro-colic Roux-en-Y loop.

Postoperatively, patients are managed with standard immunosuppression regimens. There is a learning curve to this operation in terms of patient and donor selection and surgical technique. Patients are monitored postoperatively with protocol biopsy at 1 week and at 1 month, and at 3-6 monthly intervals thereafter regeneration and regrowth of the liver is documented by liver biopsy, computed tomography (CT) volumetry and a hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scan. Immunosuppression withdrawal is initiated when there is evidence of native liver regeneration. It has to be withdrawn gradually to allow for atrophy rather than graft necrosis. Our results suggest that at least two-thirds of long-term survivors will wean completely from their immunosuppression with normal histology in the native liver. Approximately 10% of patients appear not to regenerate at all. Thirty per cent of survivors have already weaned off all immunosuppression. Patients aged less than 40 years, or with hyperacute liver failure and absence of fibrosis in the native liver at the time of transplantation are more likely to regenerate and wean off immunosuppression. Auxiliary liver transplantation has a place in the management of acute liver failure and weaning of immunosuppression is a realistic possibility.

## STERIOD-SPARING STRATEGIES

**C. Ponticelli**

*IRCCS Istituto Scientifico Auxologico, Milan, Italy.*

Since renal transplantation began, corticosteroids have been the cornerstone for immunosuppressive therapy. These agents interfere with several steps of the alloimmune response and have powerful antiinflammatory effects. How-



ever, their administration may be complicated by a number of invalidating and even life-threatening side effects, which are dose- and time-dependent.

Before the advent of cyclosporine, immunosuppressive therapy was based on azathioprine and prednisone. Because of the elevated risk of rejection, high-dose prednisone (1-2 mg/kg gradually tapering to a maintenance dosage of 15-20 mg/day) was administered by most transplant units. Because of the high toxicity of such a regimen, a few randomized trials were performed in order to see whether lower doses of prednisone reduced side effects without affecting the efficacy. Three randomized trials in renal transplant recipients comparing the effects of high-dose *versus* relatively low-dose prednisone reported that patient and graft survival were similar in the two arms with somewhat fewer side effects in patients given low doses (1-3). In contrast, another trial found a distinctly better graft survival rate in patients given very high doses of corticosteroids than that of those given conventional doses (4). We compared two groups of cadaveric renal transplant patients randomly assigned to receive either our standard dose of prednisone (initial dosage of 1 mg/kg/day gradually tapering to 10 mg/day) or halved doses. There was no significant difference in patient survival (97% in both groups) and graft survival (73% *versus* 69%, respectively) at 12 months. However, the risk of rejection was significantly lower in patients given high-dose prednisone (65% *versus* 93%, respectively). No difference in side effects was observed, probably as a consequence of the more frequent need for antirejection treatments in the low-dose group (5).

The introduction of cyclosporine enabled a reduction in the risk of rejection and an improvement in graft survival. This led some investigators to try to avoid or withdraw corticosteroid treatment in order to prevent steroid-related morbidity and mortality. In 1993, Hricick *et al.* (6) conducted a metaanalysis of the available randomized trials in order to determine the effects of steroid-free immunosuppression on allograft survival, patient survival, and acute rejection in renal transplant recipients. The authors reported that avoiding steroid therapy from the time of transplantation or withdrawing steroid therapy some time after transplantation increased the incidence of acute rejection without significantly affecting patient or graft survival. However, there was a trend to an increased risk of graft failure in patients who had corticosteroid treatment withdrawn. The authors warned that the follow-ups of the available trials were too short to assess the risk of chronic rejection in the long-term. More recently, Kasiske *et al.* (7) performed another meta-analysis, reviewing the outcome of 1,899 patients enrolled in nine randomized trials. The proportion of patients with acute rejection was increased by 14% in patients who had corticosteroids withdrawn, and the risk of graft failure after withdrawal was also increased, with a relative risk of 1.40 compared with patients who continued steroid treatment. Therefore, it seems that steroid withdrawal strategy is less safe than a strategy based on early avoidance of corticosteroids. While prednisone inhibits T cell proliferation by suppressing cytokine production, it also upregulates the expression of cytokine receptors (8). Thus, when prednisone is withdrawn, overactivity of proinflammatory cytokines occurs and this increases T cell proliferation and may trigger rejection. Moreover, with an avoidance strategy rejection develops at an early stage while the patient is still being closely monitored, while with a withdrawal strategy, rejection develops at a later stage when patient visits are increasingly less frequent. As a consequence, the diagnosis may be delayed with an unfavorable impact on the long-term graft survival. On the other hand, some steroid-related side effects such as diabetes, cataracts and cardiovascular disease may develop within a few weeks or months after corticosteroid administration and may be irreversible.

The safety of an avoidance strategy was confirmed by a multicenter trial in Italy a few years ago (9). Cadaveric renal transplant recipients were randomized to receive monotherapy with cyclosporine alone (115 patients), or dual therapy with cyclosporine plus steroids (117 patients), or triple therapy with cyclosporine, steroids and azathioprine (122 patients). The episodes of acute rejection were significantly more frequent in the group given cyclosporine alone. Nevertheless, the 9-year graft survival rate was 72% in the monotherapy group, 66% in the group with dual therapy, and 72% in patients on triple therapy. Cardiovascular, bone and ocular complications were significantly less frequent in patients given cyclosporine alone than in patients assigned to receive corticosteroids.

In recent years Neoral<sup>®</sup>, a new microemulsion of cyclosporine, tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF), has become available. A number of controlled and noncontrolled attempts at steroid elimination with these new drugs has been made. Recently, Pascual *et al.* (10) performed a metaanalysis of six randomized trials, four in patients receiving Neoral<sup>®</sup> and MMF, and two in patients given tacrolimus and MMF. The proportion of patients with acute rejection was significantly higher after prednisone withdrawal, the relative risk (RR) being 2.28. However,

the RR for graft failure was 0.73, indicating a better, although nonsignificant, outcome after stopping steroids, and the total cholesterol was significantly lower after steroid withdrawal.

To the best of our knowledge, the only randomized controlled trial of steroid-free therapy with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors was carried out in Italy (11). At renal transplantation, 133 patients were randomized to receive basiliximab, everolimus at a fixed dose of 3 mg/day, low-dose Neoral® and low-dose prednisone, or the same therapy with prednisone withdrawn during the first week. The incidence of biopsy-proven rejection was nonsignificantly higher in the steroid-free group, but the 3-year graft survival rate tended to be better in patients without steroids (95% versus 87%). Vascular thrombosis and pneumonia were less frequent in patients assigned to steroid withdrawal. Mean cholesterol and triglyceride levels tended to be lower in steroid-free patients.

In conclusion, there is growing evidence to show that the present immunosuppressive agents may enable corticosteroids to be eliminated a few days after transplantation in at least 50-60% of patients. This maneuver may expose patients to an increased risk of acute rejection, but this does not affect patient or graft survival even in the long-term. On the other hand, the avoidance of corticosteroids may produce several benefits in terms of hyperlipidemia, ocular complications, bone complications and cardiovascular disease, thus improving the quality of life of the patient and favoring better treatment compliance. Although late withdrawal of steroids is also feasible, it may expose the patient to the risk of late, irreversible rejection and it may be too late in some cases to prevent iatrogenic complications. The following strategy may be suggested for a steroid-sparing policy: i) administer corticosteroids for a few days after renal transplantation in order to prevent the activation of dendritic cells and T lymphocytes from ischemia-reperfusion injury (12); ii) stop corticosteroids within 5-7 days after transplantation with a rapid tapering off in order to prevent iatrogenic morbidity; and iii) reintroduce corticosteroids in case of severe, recurring or partially reversible rejection.

## References

1. Morris, P.J., Chan, L., French, M.E., Ting, A. *Low dose oral prednisone in renal transplantation*. Lancet 1982; 1: 525-527.
2. Buckels, J.A.C., MacIntosh, P., Barnes, A.D. *Controlled trial of low versus high dose oral steroid therapy in 100 cadaveric renal transplants*. Proc EDTA 1981; 18: 394-399.
3. Papadakis, J.T., Bewick, M., Brown, C.B. et al. *Low-dose steroids in renal transplantation*. Lancet 1982; 1; 916-917.
4. Eklund, B., Ahonen, J., Hayry, P. et al. *Comparison of two different immunosuppressive dosages of methylprednisolone in clinical renal transplantation*. Scand J Urol Nephrol 1981; 64(Suppl.): 179-184.
5. Ponticelli, C., De Vecchi, A., Tarantino, A. et al. *A search for optimizing corticosteroid administration to renal transplant patients*. Kidney Int 1983; 23(Suppl. 14): S85-89.
6. Hricick, D.E., O'Toole, M., Schulak, J.A., Herson, J. *Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: A meta-analysis*. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1300-1305.
7. Kasiske, B.L., Chakker, H.A., Louis, T.A., Ma, J.Z. *A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1910-1917.
8. Almawi, W.Y., Hess, D.A., Chudzik, D.M., Rieder, M. *Pre-treatment with glucocorticoids enhances T-cell effector function: Possible implication for immune rebound accompanying glucocorticoid withdrawal*. Cell Transplant 1999; 8: 637-647.
9. Montagnino, G., Tarantino, A., Segoloni, G.P. et al. *Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2163-2169.
10. Pascual, J., Quereda, C., Zamora, J., Hernández, D. *Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials*. Transplantation 2004; 78: 1548-1556.

11. Montagnino, G., Sandrini, S., Iorio, B. et al. *A randomized trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and cyclosporine.* (Submitted).
12. Wilhelm, M.J., Pratschke, J., Laskowski, I., Tilney, N.L. *Ischemia and reperfusion injury.* *Transplant Rev* 2003; 17: 140-157.

## NEW TRENDS IN IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR SIMULTANEOUS PANCREAS AND KIDNEY TRANSPLANTATION

**J.-P. Squifflet**

*Euro-SPK Study Group, Brussels, Belgium.*

Currently, simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) is the gold standard therapy for type 1 diabetic patients of less than 55 years of age with end-stage nephropathy and no prohibitive cardiovascular risks. For 3,479 SPK recipients recently reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) with transplants performed between 1998 and 2003, 1-year patient survival was 95% and pancreas graft survival was 84.8%, similar to the 1-year cadaver kidney graft survival in nondiabetic recipients. In 1998, several European transplant centers along with one Israeli center and one Swiss center decided to pool their efforts and data to implement a new immunosuppressive regimen in SPK.

The first Euro-SPK study included 205 patients and compared for the first time cyclosporine microemulsion with tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) and steroids in a prospective, randomized trial. A significant advantage was demonstrated for the tacrolimus-based regimen with regard to the severity of rejection episodes, the 3-year pancreas graft survival with least pancreas graft thrombosis, fewer study discontinuations and less hyperlipidemia (all  $p < 0.05$ ). Currently, a second study comparing the best arm of the first study, tacrolimus and MMF, to tacrolimus and sirolimus is ongoing.

In conclusion, despite their side effects, the new immunosuppressive drugs can be safely used in SPK transplantation. These studies will open doors to pancreas after kidney and pancreas transplantation alone.

## PORTAL THROMBOSIS

**R. Charco, J. Fuster, C. Fondevila, J. Ferrer, E. Mans and J.C. García-Valdecasas**

*Liver Transplantation Unit, IMDiM, Hospital Clinic i Provincial, Barcelona.*

In the initial experience of liver transplantation, complete thrombosis and portal vein occlusion were considered to be absolute contraindications for liver transplantation. It has been demonstrated that liver transplantation can be performed with good results in patients with portal thrombosis. Nevertheless, it must be taken into account that the results of transplantation in this type of patient depend mainly on the extension, as well as the severity of thrombosis along the mesenteric-portal confluence. However, it should be borne in mind that these patients are prone to advanced liver disease (Child class C) with portal hypertension and that very often they have spontaneous or surgical splenorenal shunts. In conclusion, what happens is that they have diminished or even absent portal flow. The

incidence of portal thrombosis in patients being prepared for transplantation varies between 5-15% according to published series.

Doppler ultrasound is the first imaging test that should be performed in the assessment of these candidates for liver transplantation. Although some series state that sensitivity of this test is low, for detecting portal thrombosis most report sensitivity and specificity ranging from 70-100%. In most cases, if ultrasound showed diminished or absent portal flow, it would be convenient to perform an angiogram, which could be done by magnetic resonance (MR) or conventional arteriography to avoid any false positive result, and also to assess the extension of thrombosis, demonstrate the permeability of the mesenteric confluence, and thus proceed with the ensuing surgical strategy planning.

There are different thrombosis classifications according to extension and severity, varying from those which are mainly anatomical to those oriented towards the possible surgical strategies to be performed. From a practical point of view, portal thrombosis can be classified as: i) thrombosis confined to the portal vein, which could be partial or complete; ii) thrombosis extending all the way to the proximal portion of the superior mesenteric vein with permeability of the mesenteric confluence; iii) diffuse thrombosis of the splanchnic system with presence of dilated collateral veins; iv) diffuse thrombosis with presence of fine collateral veins.

It is not uncommon for portal occlusion due to thrombosis to be an intraoperative finding, thus in these patients, the surgical strategy to follow should be improvised in the operating room. The reason a previous diagnosis is absent is that on occasions the ultrasound has been performed some months earlier, when the patient was placed on the waiting list, or because the thrombosis was partial and by the time the patient is undergoing surgery it has advanced to complete occlusion. At our center, when the patient comes to the hospital on the day of transplant, an ultrasound is performed before he goes to the operating room. If absence of portal flow is demonstrated, the next patient on the waiting list is operated upon and this patient is studied for thrombosis extension and severity before undergoing transplantation.

There are two surgical techniques for solving absent or low portal vein flow due to thrombosis. The most widely used is thrombectomy, which consists of removing the thrombus from inside the mesenteric-portal confluence until complete permeability of the vein is achieved. Sometimes it may be necessary to cut off a portion of the portal vein to obtain a good segment to safely perform an anastomosis. The second technique is to insert a shunt with a venous graft in the permeable portion of the superior mesenteric vein or in a vein in the splanchnic territory capable of generating enough portal flow to assure graft viability. If the first technique is chosen, once thrombectomy has been performed, a porto-caval shunt can be constructed intraoperatively with two purposes: to measure portal flow without resistance and to ensure that blood flows through the portal vein, thereby avoiding rethrombosis in the same surgical procedure. The only theoretical inconvenience of this intraoperative porto-caval shunt is that a thrombus could be released into the systemic venous circulation and lead to a pulmonary embolism. If portal flow is low (<800ml/min), it is advisable to check the vein again to ensure no thrombus remains or to investigate the presence of spontaneous splenorenal shunts and/or to ligate the coronary vein with the aim of increasing portal flow.

Portal thrombosis recurrence varies among series, ranging from 0-25% or even 30% depending on its extension and severity and also on the time the transplantation was performed. Loinaz *et al.* showed that the need for blood transfusion, postoperative and overall mortality and rethrombosis rate were significantly higher in patients with portal thrombosis between 1986 and 1993 than in those undergoing transplantation between 1993 and 1999. With the experience acquired by the team, advances in surgical and anesthetic techniques and diagnostic imaging, the results in transplanted patients with portal thrombosis have improved.

Although overall survival is somewhat lower, there are no significant differences in most of the series when transplanted patients with portal thrombosis are compared with those without portal thrombosis.

Most authors agree that patients with diffuse portal thrombosis at the mesenteric confluence without dilated veins and with enough flow for a by-pass to be performed and sufficient portal assured flow should not be transplanted. An attempt to perform a thrombectomy should be obviated in this group. In these cases, the only choice is to perform a caval vein transposition or a portal vein arterialization. The results with these techniques are not too encouraging; nevertheless, they are the few techniques available for transplantation in these patients. The great problem with these two techniques is that portal hypertension continues. Another alternative is hepatointestinal transplantation, although experience with this type of transplantation compared with liver transplantation is scarce. These are patients who have many complications derived from the high immunosuppression they are subjected to owing to high alloreactivity of intestinal tissue.

# TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES DE RIESGO: SÍNDROME HEPATOPULMONAR, HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

P. Taurà, G. Martínez Pallí, J. Balust, J. Beltrán y E. Zavala

*Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.*

La estrecha relación existente entre el hígado y el pulmón se mantiene en perfecto equilibrio en un individuo sano. Sin embargo, la alteración de la función hepática puede perturbar enormemente este equilibrio, con graves consecuencias sobre el pulmón sano, y viceversa. La hepatopatía crónica y la presencia de hipertensión portal determinan una situación circulatoria de “flujo alto”, un desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras plasmáticas, y la aparición de mediadores, entre los que se encuentran el óxido nítrico y la endotelina, que modificarían la circulación pulmonar y facilitarían la posible aparición de dos entidades con implicaciones clínicas bien diferenciadas: el síndrome hepatopulmonar, en el que predomina la alteración del intercambio pulmonar de gases, y la hipertensión portopulmonar, de menor incidencia, en la que destaca la afectación hemodinámica pulmonar. El interés clínico que despiertan ambos trastornos en el ámbito del trasplante hepático está en relación con la elevada morbimortalidad perioperatoria y la posible reversibilidad de la afectación vascular pulmonar tras el trasplante. Ambos aspectos suponen un dilema para los grupos de trasplante a la hora de determinar si un paciente cirrótico afectado por una enfermedad vascular pulmonar debe ser considerado o no candidato a trasplante hepático.

## El síndrome hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar, cuya incidencia se estima alrededor del 18% de los candidatos a trasplante hepático, se define como la alteración del intercambio pulmonar de gases (gradiente alveolo-arterial de oxígeno  $>15$  mmHg), secundaria a una vasodilatación intrapulmonar generalizada, objetivada mediante ecocardiografía de contraste o gammagrafía de perfusión con macroagregados de albúmina, en el contexto de una disfunción hepática. El sustrato anatomopatológico es un parénquima pulmonar estrictamente normal con una vasodilatación pulmonar generalizada capilar y precapilar (capilares de 15-150  $\mu\text{m}$  de diámetro, mientras que el diámetro normal es de 8-10  $\mu\text{m}$ ) y, excepcionalmente, auténticas comunicaciones arteriovenosas pulmonares. El curso clínico del síndrome hepatopulmonar, en concordancia con el deterioro progresivo de la circulación pulmonar, se caracteriza por disnea e hipoxemia crónica de lenta evolución y que acaba invalidando al paciente. Se estima que el 50% de los pacientes fallecen a los 41 meses del diagnóstico. En la mayoría de los pacientes, los signos y síntomas típicos de la enfermedad hepática avanzada preceden a los de la clínica respiratoria; sólo en pocos casos los síntomas respiratorios pueden anticiparse y prevalecer sobre los atribuibles a la enfermedad hepática. El grado de alteración del intercambio de gases no suele guardar correlación con el grado de disfunción hepática según la puntuación de Child-Pugh. El principal mecanismo de la hipoxemia en las fases iniciales del síndrome hepatopulmonar con poca expresión clínica es un desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) pulmonares, esencialmente secundario a la presencia de áreas en las cuales una ventilación alveolar conservada coexiste con un incremento de la perfusión (unidades de cociente  $V_A/Q$  reducido). En los casos de síndrome hepatopulmonar grave o avanzado, la hipoxemia se debe principalmente a un aumento del cortocircuito (*shunt*) intrapulmonar agravado por la coexistencia de un trastorno de la difusión del oxígeno.

Hasta hace unos años, la hipoxemia secundaria al síndrome hepatopulmonar era considerada una contraindicación formal para el trasplante hepático. Desde 1989, en que se publicó el primer caso de un paciente cuyo síndrome hepatopulmonar se resolvió tras el trasplante de hígado, numerosas publicaciones han reforzado esta tesis y, en la actualidad, la presencia de hipoxemia secundaria al síndrome hepatopulmonar no sólo no lo contraindica, sino que, en casos concretos, constituye la indicación para el propio trasplante. De hecho, en 1998 la Asociación Americana de Trasplantes (*United Network for Organ Sharing*) incluyó el síndrome hepatopulmonar como una indica-

ción para el trasplante hepático. Un metaanálisis publicado por el grupo de la Clínica Mayo demostró que el 80% de los pacientes con el síndrome que fueron sometidos a trasplante hepático mejoraron o normalizaron su intercambio pulmonar de gases entre 2 y 65 semanas después del trasplante.

En nuestro servicio (datos no publicados), hemos evaluado a 7 de un total de 17 pacientes con síndrome hepatopulmonar un año después del trasplante. Se ha podido constatar la resolución total del síndrome: han normalizado su oxigenación y todos presentan negativización de la ecocardiografía de contraste. Sin embargo, el trasplante hepático no está exento de riesgo para estos pacientes. En nuestro centro, 2 de los 17 pacientes fallecieron en el periodo perioperatorio por complicaciones en relación con el síndrome hepatopulmonar. Se calcula que hasta un 30% de los pacientes con esta afección mueren después del trasplante hepático y que al menos el 8% de estas muertes suceden en los primeros tres meses tras el trasplante. Esta mortalidad supone casi el doble de la de otros pacientes sometidos a trasplante hepático durante el año siguiente a la intervención. Asimismo, también presentan mayor morbilidad respiratoria perioperatoria. Además, el problema no se plantea tan sólo en el periodo intra y postoperatorio, sino que hay algunos datos que revelan que el síndrome hepatopulmonar incrementa la morbimortalidad en los pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático. En nuestra opinión, definir el momento adecuado para poner en lista de espera a estos pacientes, decidir qué tipo de seguimiento deben tener mientras se espera la intervención, y concretar los factores determinantes de un incremento del riesgo y/o de la irreversibilidad del síndrome tras el trasplante hepático son las cuestiones pendientes de mayor relevancia clínica.

En espera de estudios prospectivos, la comunidad científica está de acuerdo en que los pacientes con una presión de oxígeno arterial ( $\text{PaO}_2$ ) inferior a 50 mmHg y/o una captación extrapulmonar de macroagregados de albúmina marcados radiactivamente ( $^{99}\text{Tc-MAA}$ ) superior al 20% después de una gammagrafía pulmonar de perfusión deberían excluirse de la lista de trasplante. Aunque no se ha conseguido demostrar que la respuesta de la presión de oxígeno arterial al respirar  $\text{O}_2$  al 100% sea un factor capaz de predecir el riesgo asociado y/o la reversibilidad del cuadro, nuestra impresión es que es de gran utilidad en los casos de hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg). Si en estos casos el paciente no aumenta su presión de oxígeno arterial por encima de 300 mmHg tras respirar  $\text{O}_2$  al 100%, se excluye como candidato a trasplante. Consideramos, tomando como base casos tratados personalmente y otros publicados, que los pacientes incapaces de corregir su presión de oxígeno arterial con elevadas concentraciones de oxígeno tienen pocas posibilidades de que se resuelva su síndrome hepatopulmonar tras el trasplante hepático y tienen mal tratamiento. De hecho, dos de nuestros pacientes con síndrome hepatopulmonar grave, excluidos como candidatos a trasplante hepático por este motivo, fallecieron en menos de un año tras el estudio. Es importante destacar también que la gravedad de la disfunción hepática no se ha relacionado con el pronóstico del paciente con síndrome hepatopulmonar. Debido a que en la mayoría de los centros el tiempo de espera para el trasplante puede superar los 12 meses, se debería volver a valorar a estos pacientes cada 3-6 meses (pulsioximetría y/o gasometría y, eventualmente, ecocardiograma si se observa un deterioro marcado) en función de su estado basal.

## Hipertensión portopulmonar

En el extremo opuesto del espectro de las anomalías vasculares pulmonares asociadas a disfunción hepática se encuentra la hipertensión portopulmonar. El diagnóstico se basa en los datos obtenidos a través de la cateterización del hemicardio derecho. Los criterios diagnósticos incluyen una presión media de arteria pulmonar  $> 25$  mmHg, con una presión capilar pulmonar  $< 15$  mmHg en el contexto de una hipertensión portal. La hipertensión portopulmonar tiene un sustrato anatomopatológico idéntico a la de otras formas de hipertensión pulmonar primaria, con proliferación de la íntima, hipertrofia y fibrosis de la media de las pequeñas arterias pulmonares y las características lesiones plexiformes. Hasta 1998 quedaba incluida dentro del grupo de las hipertensiones pulmonares consideradas secundarias. Actualmente se considera una entidad que forma parte del grupo de hipertensión pulmonar primaria y otras hipertensiones pulmonares de causa conocida (hipertensión portal, sarcoidosis, infección por el VIH...). Hasta un 20% de los pacientes candidatos a trasplante hepático tienen unas presiones de arteria pulmonar moderadamente altas que, en la mayoría de los casos, están en relación con un elevado gasto cardiaco o una volemia (presión capilar pulmonar) elevada. Entonces hablamos de hipertensión pulmonar por sobrecarga o por hiperflujo, situación considerada

por algunos como el estímulo causante de la remodelación, que con el tiempo da lugar, en pacientes susceptibles genéticamente, a la hipertensión portopulmonar, cuya incidencia es mucho menor (alrededor del 4% en candidatos a trasplante hepático). La ecocardiografía ha demostrado ser altamente eficaz para el cribado de la enfermedad, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%. Sin embargo, debido a que esta prueba no se utiliza de forma sistemática en la mayoría de los centros trasplantadores, la hipertensión portopulmonar sigue siendo diagnosticada, en alrededor del 65% de los casos, en el propio quirófano tras la inducción anestésica para el trasplante.

Obedeciendo a un patrón vascular opuesto al síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar se manifiesta en la clínica de forma claramente diferenciada. Estos pacientes se caracterizan por un cuadro secundario al trastorno hemodinámico que, si inicialmente es asintomático, después se hace rápidamente progresivo, con franco deterioro de la función cardiaca. Aparece entonces disnea, síncope, dolor torácico y ortopnea. Se estima que hasta el 80% de los pacientes con hipertensión portopulmonar han fallecido 15 meses después del diagnóstico. Debido probablemente a la baja incidencia de esta enfermedad, se desconoce su evolución tras el trasplante. Sólo algún caso anecdótico y nuestra propia experiencia apuntan a que, en algunos pacientes seleccionados, el trasplante hepático sería capaz de normalizar las presiones pulmonares. Siete de los pacientes con hipertensión portopulmonar de la serie de nuestro servicio (tres de ellos con presión media de arteria pulmonar  $>40$  mmHg) normalizaron sus presiones pulmonares al año del trasplante. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar está muy lejos de considerarse una indicación para trasplante hepático. La elevada mortalidad perioperatoria en el trasplante hepático asociada a la hipertensión portopulmonar hace que pocos pacientes hayan sido estudiados después del trasplante, de modo que tampoco se ha clarificado cuáles serían los factores determinantes de un buen pronóstico. No obstante, dado que no hay constancia de que hayan sobrevivido al trasplante muchos pacientes con una presión media de la arteria pulmonar  $>50$  mmHg y una resistencia vascular pulmonar elevada, esas cifras supondrían que se desaconsejara la intervención. Por el contrario, la mortalidad es similar al resto de la población cuando la presión media de la arteria pulmonar no supera los 35 mmHg. Los pacientes con hipertensión portopulmonar moderada (con una presión media de la arteria pulmonar entre 35-45 mmHg) tienen una mortalidad alrededor del 50%. En estos casos es fundamental valorar la función cardiaca. Una mala función ventricular izquierda con signos de sobrecarga del hemicardio derecho desaconseja asimismo el trasplante. Es bien conocido que, durante el trasplante hepático, el gasto cardiaco aumenta progresivamente y, en algunos casos, al reperfundir el nuevo injerto, puede llegar a triplicar su valor basal, lo que precipitaría un fallo ventricular agudo. La respuesta a fármacos vasodilatadores mediante lo que se conoce como *test de vasodilatación pulmonar aguda* también puede orientarnos sobre el estado y la plasticidad de la vasculatura y sobre cómo poder conducir la situación. Habitualmente se utilizan para esta prueba el epoprostenol (prostaciclina PGI<sub>2</sub>) y/o el óxido nítrico. Un descenso de la presión media de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar superior al 20% sin disminución del gasto cardiaco se considera positivo (el paciente responde) y se cree que es un signo de buen pronóstico. El epoprostenol, potente vasodilatador pulmonar y sistémico con efecto inhibitor de la agregación plaquetaria, ha sido utilizado con éxito para el tratamiento de la hipertensión portopulmonar mejorando la clínica de los pacientes; sin embargo, no hay datos que indiquen que aumenta su supervivencia. Por ello es utilizado ocasionalmente, como tratamiento “puente”, mientras el paciente está en lista de espera para el trasplante. Al parecer, el epoprostenol y otros análogos de la prostaciclina (treprostinil e iloprost) han resultado eficaces tanto en pacientes que respondían al tratamiento, en cuanto a mejoría de la calidad de vida, como en los que no. También se están probando con dudoso éxito los antagonistas de la endotelina, como bosentano (antagonista de los receptores A y B de la endotelina) y el sitaxsentano (receptor A). Los pacientes con hipertensión portopulmonar que han sido aceptados para trasplante hepático deben seguir tratamiento vasodilatador mientras están en lista de espera. Obviamente, si se demuestra su eficacia y su tolerabilidad, es preferible utilizar fármacos más baratos y de fácil administración, como los nitratos (por ejemplo, el mononitrato de isosorbida). Debido a la rápida evolución de la hipertensión portopulmonar, los pacientes deben ser reevaluados mediante una ecocardiografía cada 3-6 meses (según el estado basal).

En definitiva, en la valoración del candidato a trasplante hepático afectado de hipertensión portopulmonar no debemos considerar tan sólo la presión media de la arteria pulmonar como factor determinante de su pronóstico; la reserva cardiaca y la respuesta al tratamiento vasodilatador serán también decisivos. Por ende, la técnica quirúrgica y el manejo hemodinámico intraoperatorio deberán ser extremadamente cuidadosos; asimismo, la elección del

donante también se llevará cabo con gran cautela. De estos tres factores dependerá el éxito del trasplante; por ello, algunos autores recomiendan que los pacientes con hipertensión portopulmonar se trasplanten en centros con experiencia en este campo.

## Referencias

1. Rodríguez-Roisin, R., Agustí, A.G., Roca, J. *The hepatopulmonary syndrome: New name, old complexities.* Thorax 1992; 47: 897-902.
2. Budhiraja, R., Hassoun, P.M. *Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations.* Chest 2003; 123: 562-576.
3. Kuo, P.C., Plotkin, J.S., Johnson, L.B. y cols. *Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension.* Chest 1997; 112: 980-986.
4. Martínez Pallí, G., Barberà, J.A., Visa, J. y cols. *Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation.* J Hepatol 2001; 34: 651-657.
5. Martínez-Pallí, G., Balust, J., Beltrán, J., Taurà, P. *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease.* Crit Care Med 2005; 33: 269.
6. Arguedas, M.R., Abrams, G.A., Krowka, M.J., Fallon, M.B. *Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation.* Hepatology 2003; 37: 192-197.
7. Hervé, P., Lebrec, D., Brenot, F. y cols. *Pulmonary vascular disorders in portal hypertension.* Eur Respir J 1998; 11: 1153-1166.
8. Castro, M., Krowka, M.J., Schroeder y cols. *Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients.* Mayo Clin Proc 1996; 71: 543-551.
9. Krowka, M.J., Porayko, M.K., Plevak, D.J. y cols. *Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review.* Mayo Clin Proc 1997; 72: 44-53.
10. Taurà, P., García-Valdecasas, J.C., Sala, J. y cols. *Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation.* Anesth Analg 1996; 83: 675-680.

## EXPANDED CRITERIA DONORS FOR KIDNEY TRANSPLANTATION

**R.M. Merion**

*Division of Transplantation, Department of Surgery, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA.*

### Introduction

Global demand for kidney transplantation continues to exceed the available supply of deceased donor organs. Waiting lists for deceased donor kidneys are growing rapidly in most countries that offer kidney transplantation services, and increasing numbers of candidates die on the waiting list each year without the opportunity to receive a potentially life-saving transplant. Numerous efforts have been made to increase organ donation, previously assessed by donors per million population (1) and, more recently, by evaluable deaths occurring in hospitals with relevant populations of decedents (2). In the USA, most of the relatively limited increase in the numbers of deceased donor kidney transplantations in recent years has come from older donors (3).



## Definition of expanded criteria donors

Conventional wisdom and practical experience suggest that kidneys procured from older deceased donors exhibit higher rates of posttransplant graft failure than those procured from younger donors. However, such organs have been increasingly utilized for deceased donor kidney transplants in recent years as the growing organ shortage has worsened. This has stimulated investigations designed to quantitate the magnitude of elevated graft failure risk relative to kidneys procured from ideal donors (4-9). A recent study by Port *et al.* (4) examined the association of putative risk factors with graft failure in a very large national cohort of deceased donor kidney transplants from the USA. A Cox regression model adjusted for a variety of recipient factors known to affect graft outcome was used. The results of the study showed that the risk of graft failure was at least 70% higher than that of a so-called ideal donor, *i.e.*, donor aged less than 40 years, no history of hypertension, cause of death other than cerebrovascular accident, and serum creatinine level no higher than 1.5 mg/dl, for several categories of deceased donors, including those over age 60 years and those aged 50-59 years with at least two of the three above-mentioned donor factors. Donors with such characteristics are collectively referred to as expanded criteria donors (ECD), based on the arbitrary dividing point of these factors and combinations of factors that were associated with an adjusted relative risk greater than 1.7, *i.e.*, a 70% higher risk than an ideal donor (4).

## Barriers to use of ECD kidneys

While large numbers of ECD kidneys are procured each year with the intention of transplantation, about 40% are never accepted and are ultimately discarded. The reasons for discard are varied and barriers to efficient allocation appear to contribute. In addition to the proven risk factors, other unmeasured attributes of donated kidneys reflecting professional judgments regarding the quality of the organ may drive a decision to decline the offer of a given ECD kidney. Recipient factors may also play a role in the offer of an ECD kidney being accepted or not, *e.g.*, the Eurotransplant senior program is designed to allocate older donor kidneys to older candidates as a way to broadly match renal function and reserve to recipient need (6). However, the absence of such a system in the USA has historically resulted in long cold ischemic time for ECD transplants: for every kidney ultimately accepted for transplant, multiple offers were turned down (4). Long cold ischemic time is a contributory factor to delayed graft function and graft failure. Therefore, ECD kidneys transplanted after prolonged cold ischemia time would be expected to have an even worse outcome.

## ECD allocation policy modifications

In 2002, a modified allocation policy for deceased donor kidneys was established in the USA, with the goals of increasing procurement of ECD kidneys, expediting their placement, and improving results through reduced cold ischemia time (10, 11). Candidates are now asked to indicate whether they are willing to consider ECD kidneys at the time of placement on the waiting list. ECD kidneys are allocated from a separate supplementary list by waiting time, without consideration of human leukocyte antigen (HLA) matching, to a pre-informed group of candidates. The initial experience with ECD kidney recovery and utilization under the new policy has recently been assessed by Sung *et al.* (12).

During the first 18 months of the policy implementation, the number of ECD kidney procurements increased by 20.8% and the number of ECD kidney transplants increased by 17.7%. More than one-fifth of deceased donor kidneys were procured from ECD donors and one in six deceased donor transplants used ECD kidneys under the new policy (12). These results represent significant increases compared to the period prior to the implementation of the new policy. Reduced cold ischemia time for transplanted ECD kidneys has also been observed. The percentage of transplanted ECD kidneys with short cold ischemia time (less than 12 h) increased by 25%, and those with at least 24 h of cold ischemia time decreased significantly. There was a modest, but not statistically significant,

decrease in the rate of delayed graft function under the new policy. The discard rate remains unchanged to date, and this perhaps reflects the more aggressive procurement of ECD kidneys at the front end of the process, since the average calculated relative risk of graft failure for transplanted ECD kidneys has not changed.

## Transplant survival benefit associated with ECD kidney transplantation

By definition, a patient who undergoes an ECD kidney transplant will have a higher risk of graft loss than a patient who undergoes a non-ECD deceased donor transplant. Given the option, any rational patient would choose a non-ECD transplant. Unfortunately, patients are not offered this choice in real life. They are offered a particular deceased donor kidney, which may have come from an ECD, whereupon the transplant candidate must decide whether to accept the ECD kidney or continue to wait for a possible non-ECD kidney in the future. The decision may be based on the probabilities of a variety of outcomes, but the risk of death is an important consideration. Thus, patient outcome – as opposed to graft outcome – after ECD kidney transplantation is appropriately compared to the risk of death if the ECD offer is turned down.

Wolfe *et al.* previously reported that kidney transplantation is associated with a significant patient survival benefit compared to similar candidates who were on the waiting list (13). In an extension of this work using a somewhat different definition of ECD than that later established by Port *et al.*, Ojo *et al.* showed that overall survival after a marginal kidney transplant was significantly higher than that of waiting list patients on maintenance dialysis. However, due to the perioperative mortality risk, a cumulative survival benefit was not seen until 1.5 years after transplantation (9).

While these results are important, a complete analysis needs to take into account the potential beneficial survival effect of a non-ECD kidney that might be performed at a later date in the course of a waiting list candidate. Further work along these lines has been reported examining the mortality risk after ECD kidney transplant compared to that of dialysis patients on the waiting list, taking into account the potential effect of later non-ECD transplant (14, 15). While a significant overall reduction in relative mortality risk remained for ECD recipients, the magnitude of this benefit was neither as great nor as uniform across patient subgroups. The waiting list candidates with whom the ECD recipients were compared had widely varying access to non-ECD transplant, and this disparity resulted in some patient subgroups that demonstrated survival benefit and others that did not.

## Future developments

Further studies of the results of ECD kidney procurement, utilization and outcome are clearly needed and identification of the best pairings of donors and recipients with particular characteristics remains incomplete. As efforts to increase the numbers of deceased donors continue, especially at the periphery of acceptability, it is likely that such challenges will remain.

## References

1. Miranda, B., Fernández-Lucas, M., de Felipe, C., Naya, M., González-Posada, J.M., Matesanz, R. *Organ donation in Spain*. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl. 3): 15.
2. Ojo, A.O., Wolfe, R.A., Leichtman, A.B., Dickinson, D.M., Port, F.K., Young, E.W. *A practical approach to evaluate the potential donor pool and trends in cadaveric kidney donation*. *Transplantation* 1999; 67: 548-556.
3. 2003 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry for Transplant Recipients: Transplant Data 1993-2002: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI, 2003.

4. Port, F.K., Bragg-Gresham, J.L., Metzger, R.A. et al. *Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors*. *Transplantation* 2002; 74: 1281-1286.
5. Sells, R.A. *Informed consent from recipients of marginal donor organs*. *Transplant Proc* 1999; 31: 1324-1325.
6. Schlieper, G., Ivens, K., Voiculescu, A., Luther, B., Sandmann, W., Grabensee, B. *Eurotransplant Senior Program 'old for old': Results from 10 patients*. *Clin Transplant* 2001; 15: 100-105.
7. Randhawa, P.S., Minervini, M.I., Lombardero, M. et al. *Biopsy of marginal donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction*. *Transplantation* 2000; 69: 1352-1357.
8. Pessione, F., Cohen, S., Durand, D. et al. *Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation*. *Transplantation* 2003; 75: 361-367.
9. Ojo, A.O., Hanson, J.A., Meier-Kriesche, H. et al. *Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates*. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-597.
10. Gaston, R.S., Danovitch, G.M., Adams, P.L. et al. *The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation*. *Am J Transplant* 2003; 3: 775-785.
11. Organ Procurement and Transplantation Network. Policy 3.5. Allocation of deceased donor kidneys. (Accessed 08/13/2003, at [http://www.optn.org/PoliciesandBylaws/policies/pdfs/policy\\_7.pdf](http://www.optn.org/PoliciesandBylaws/policies/pdfs/policy_7.pdf))
12. Sung, R.S., Guidinger, M.K., Lake, C. et al. *Impact of the expanded criteria donor (ECD) allocation system on the utilization of ECD kidneys*. *Transplantation* 2005; (in press).
13. Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L. et al. *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. *New Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.
14. Merion, R.M., Ashby, V.B., Wolfe, R.A. et al. *Mortality risk for expanded donor kidney recipients compared with waitlisted dialysis patients*. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: Abstr. SU-FC231.
15. Schnitzler, M.A., Whiting, J.F., Brennan, D.C. et al. *The expanded criteria donor dilemma in cadaveric renal transplantation*. *Transplantation* 2003; 75: 1940-1945.

## URGENCIA CARDIACA Y SUS RESULTADOS

**L. Almenar**

*Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

### Introducción

El número de trasplantes cardiacos parece tener tendencia a ir disminuyendo. Así, en 2004 se han realizado 50 trasplantes menos que en el año 2000. Esto ha ocasionado que el número de días que tiene que permanecer en lista de espera un paciente se haya incrementado en los últimos años. Ello ocurre pese a que se es menos restrictivo en la selección de donantes —lo que se demuestra por un incremento en la edad de éstos—. Al final de cada año, el número de pacientes en lista de espera es cada vez mayor.

La proporción de trasplantes cardiacos urgentes es del 25%. Esta cifra no preocuparía demasiado a los grupos de trasplante si no fuera porque la tendencia anual es progresivamente creciente y no parece llegar a una meseta. Se cree que la supervivencia es menor con el trasplante cardiaco urgente que con el electivo y se cuestiona si debe realizarse una modalidad de trasplante cuya mortalidad es mayor, cuando existe escasez de órganos.

### Objetivo

El propósito de este trabajo ha sido analizar el impacto del trasplante cardiaco urgente, así como su evolución y tendencias.

## Material y método

Se han analizado los datos del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco utilizando una estadística univariada para analizar si existen diferencias entre donantes y receptores de trasplantes urgentes y electivos, así como las características basales de ambos y las causas de mortalidad. Por último, se ha realizado una regresión logística para analizar si el trasplante cardíaco urgente se asocia a mortalidad precoz (durante el primer mes) y/o tardía.

## Resultados

Los donantes que se utilizan en trasplantes urgentes son similares a los programados. Los receptores electivos son mayores y el tiempo de isquemia más prolongado.

Entre los trasplantes urgentes, la incidencia de receptores con grupo sanguíneo 0 y cardiopatía isquémica es mayor que en los programados.

En general, los trasplantados urgentes presentan más afectación orgánica, en el sentido de disfunción renal y hepática, pero menos antecedentes patológicos (menos obesidad, hipertensión arterial y dislipemia).

Las curvas de supervivencia son distintas, con una mayor mortalidad en los trasplantes urgentes debida a la muerte precoz (urgentes: 19%; electivos: 11%; global: 13%). Dentro de los urgentes, el hecho de trasplantarse con asistencia ventricular empeora aún más los resultados.

Existen algunas diferencias en las causas de mortalidad. Así, en el trasplante urgente, la mortalidad por infecciones y fallo multiorgánico es mayor que en el trasplante cardíaco programado. En ambos, el principal motivo de fallecimiento es el fallo agudo del injerto.

En el análisis multivariante se observa que el trasplante urgente de corazón se asocia a mortalidad precoz con una OR de 2,6 (IC95%: 1,7-4,0,  $p=0,0001$ ), pero no a mortalidad tardía.

## Conclusiones

Los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco creemos que esta modalidad terapéutica tiene más mortalidad que la forma programada y consume recursos importantes. Pese a ello, es la única posibilidad de supervivencia de los pacientes con shock cardiogénico grave irreversible y, por tanto, somos reacios a desaconsejarla. Por otro lado, también creemos que su indicación debe estar sujeta a ciertos controles para que no se incremente de forma exagerada y no se produzcan desequilibrios en importante perjuicio de los pacientes que esperan un trasplante programado.

## URGENT LUNG TRANSPLANT IN SPAIN

A. Román,<sup>1</sup> V. Calvo,<sup>2</sup> P. Ussetti,<sup>3</sup> R. Lama,<sup>4</sup> J.M. Borro,<sup>5</sup> F. Zurbano,<sup>6</sup> A. Pacheco,<sup>7</sup> F. Morell,<sup>1</sup> A. Solé,<sup>2</sup> A. Salvatierra<sup>4</sup> and J. Cañón<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>2</sup>Hospital General La Fe, Valencia; <sup>3</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid; <sup>4</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba; <sup>5</sup>Hospital Juan Canalejo, La Coruña; <sup>6</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; <sup>7</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>8</sup>Organización Nacional de Trasplantes.

## Introduction

The limited number of donors is a major problem in lung transplantation, and affects the mortality of several patients on waiting lists. Different strategies have been considered in order to increase the number of lung donors, in-

cluding bridge therapies to transplant (1-4), acceptance of marginal donors (5), non-heart-beating donors (6) or living-donor lobar transplantation (7).

However, these strategies have not sufficed to restrain the increasing mortality on worldwide waiting lists (8). The increasing mortality rate has resulted from the number of transplant candidates increasing at a greater rate than the actual number of transplants becoming available, and the same situation is found in both Europe and in the USA (9).

Similarly to most countries, the number of transplant candidates in Spain is growing in arithmetic progression while the number of lung transplants available seems to be stabilized at approximately 150 transplants a year. This results in increased lengths of time on waiting lists over the years, with a mortality rate during this period of approximately 5-10%, a rate which is progressively increasing (10).

In this state-of-the-art session, the question to be addressed is what to do with patients on waiting lists who are critically ill. It is well known that in heart (11) or hepatic (12, 13) transplants an urgent transplantation made within a few days can save some patients' lives. In contrast, very few papers have been published which assess the outcome for patients who have undergone an urgent lung transplantation (14).

The Eurotransplant policy has facilitated the possibility of performing urgent lung transplants with a limit for every group of 15% of total transplants (15). With this policy, they hope to reduce the mortality rates on the waiting lists. In Spain, the National Organization for Transplants (ONT) oversees potential urgent lung transplantation with the agreement of the lung transplantation teams in two situations: invasive mechanical ventilation or life-threatening primary pulmonary hypertension.

To institute an urgent lung transplantation policy in a country, it is necessary to have enough donors to ensure that a suitable organ will become available for your patient in a short time. It is also essential to ensure that it will not disadvantage the patients who remain on the transplantation waiting lists. Finally, the agreement of all the transplant groups involved about the criteria for transplant indication and geographical distribution is required.

The aim of this paper is to reflect the results of an urgent lung transplantation policy in Spain and to analyze the possible risk factors determining survival among this group of patients.

## Patients and method

We performed a retrospective study with a prospective follow-up of patients undergoing urgent lung transplantation. From the ONT data registry, we collected a list of every patient considered for urgent or elective transplantation during the period from January 1992 to December 2001. During this time, 697 lung transplants were performed in Spain by the seven national lung transplantation groups involved in the agreement for urgent lung transplantation requirements. A total of 109 cases were considered for urgent lung transplantation. Of these, 73 urgent lung transplants were finally performed in 72 patients and this constitutes our study population. The remaining 624 lung transplants (89.6%) were performed electively.

The following criteria were used for organ distribution: firstly, the indication for urgent lung transplantation; secondly, the type of lung transplant (heart-lung taking precedence over lung); and finally, local distribution criteria (city, region, country in the rotation cycle, Europe). No distinction was made between patients needing a single or a double lung transplant. The eligibility criteria for urgent lung transplantation were: i) invasive mechanical ventilation; or ii) life-threatening severe pulmonary hypertension despite adequate therapy. In such circumstances, the ONT was informed and the national priority was established. In the event of there being more than one patient waiting for an urgent lung transplant, the waiting time was the main criteria. Neither the waiting time for urgent lung transplantation nor the number of urgent lung transplantations performed by each team were limited. When an urgent lung transplantation was carried out, the corresponding transplant center subsequently missed the next two national cycles for offers of organ availability.

General criteria for indication of lung transplantation and donor acceptance were followed by every group. Graft preservation was accomplished with EuroCollins solution or Perfadex®. Triple immunosuppressive regimen was followed in every case including cyclosporine/tacrolimus, azathioprine/mycophenolic acid and prednisone.

In 2003, we gathered the follow-up information and the variables considered for this study from every hospital. Follow-up was closed in December 2003. Statistical analyses including Kaplan-Meier for survival estimation, Cox regression and the chi-squared test for comparisons were used. Survival curves were compared using the log-rank test. Outcome and perioperative mortality (over 30 days) were compared for different variables including age, diagnosis, indication for urgent lung transplantation, length of time on waiting list and length of time waiting for urgent lung transplantation.

## Results

Urgent lung transplantation was performed in 13 (18%) cases for pulmonary hypertension and in 60 cases (82%) for mechanical ventilation. There were 39 women and 33 men with a mean age of 37.8 years. The mean maximum ischemic time was 369 min (median 360 min). In the 109 cases considered for urgent transplantation, the following data were gathered about diagnoses and urgent lung transplantations received: 19 of 32 patients with pulmonary fibrosis; 20 of 25 patients with bronchiectasis-cystic fibrosis; 13 of 19 patients with pulmonary hypertension; nine of 12 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); eight of 12 patients for retransplantation; and four of 10 patients for other diagnoses. The percent of urgent lung transplantations in relation to the total of lung transplants performed annually was: 6.2% (eight patients) in 1998; 10.3% (14 patients) in 1999; 11.6% (16 patients) in 2000; 10.4% (15 patients) in 2001; and 12.4% (20 patients) in 2002. The overall rate of urgent lung transplantation performed was 70% (73 of 109 urgent lung transplant patients).

Mean waiting time for urgent lung transplantation was 7.7 days (range: 0-131 days), and it was similar for patients who finally underwent transplantation (mean: 5 days, range: 0-131 days), and for those who died on the waiting list (mean: 4 days; range: 0-47 days). Every patient included for urgent lung transplantation but who did not receive a transplant died.

There were 63 (86%) double lung transplants and 10 (14%) single lung transplants. The perioperative mortality rate, defined as occurring in the first 30 days, was 35.62%: for single lung transplant it was 80%, while for the pulmonary fibrosis group it was 63%, and COPD had an improved perioperative mortality rate of 33%. Survival rates for the global series were 47.95%, 40.87% and 37.16% for 1-, 3- and 5-year survival rates, respectively, and 74.47%, 63.49% and 57.71% for 1-, 3- and 5-year survival rates, respectively, without taking into account perioperative mortality.

Survival rates for single lung transplant (20% and 10% for 1- and 3-year survival rate, respectively) and double lung transplant (52.38%, 45.77% and 41.20% for 1-, 3- and 5-year survival rates, respectively) showed statistically significant differences ( $p < 0.005$ ) with a median of 13 days (9.9-16.10; 95% CI) for single lung transplant *versus* 643 days for double lung transplant (0-1660.99; 95% CI).

With regard to indication for urgent lung transplantation, the pulmonary hypertension group showed a better prognosis than the mechanical ventilation group (55.56% *versus* 46.88% for 1-year survival), but no significant differences were found ( $p = 0.47$ ). No differences were found according to diagnosis, although the cystic fibrosis patients showed the best prognosis, while the worst prognosis was found for pulmonary fibrosis:  $p < 0.05$  when compared with all other diagnoses together.

Age was a significant prognostic factor in the univariable analysis, showing better results for the youngest patients, measured continuously or categorized by decades ( $p < 0.05$ ), with the worst prognosis reserved for patients older than 40 years.

No difference was found with regard to time spent on the waiting list prior to indication for urgent lung transplantation ( $p = 0.5$ ). Nevertheless, the mean time spent waiting on the urgent lung transplantation list was very significant, with a worse prognosis if the transplant was performed more than 48 h ( $p < 0.005$ ) after determining the need for urgent lung transplantation, and becoming increasingly worse as time passed. Applying a multivariable analysis, the first variable for regression was the type of transplant (single lung transplant was worse than double lung transplant:  $p < 0.05$ ), followed by age (continuous and cut-off point at 40 years;  $p < 0.05$ ).

## Discussion

The present series demonstrated that urgent lung transplantation had reasonable results in terms of survival, as the worse prognosis for this group of patients is related mainly to perioperative mortality, which is significantly higher (by approximately four-fold) than that expected for elective lung transplantation (8-25%) (14). With the exception of perioperative mortality, the survival tendency and rate is similar to that of elective patients. Such higher perioperative mortality rates are also observed in urgent heart or hepatic transplants (11, 13). The main concern is to improve the results in lives saved or years of survival gained.

It is well known that the probability of a patient being transplanted in the same area depends on the number of emergencies there, and when we accept the offer of an urgent lung transplantation in our team, patients on the waiting list may appear to compete for the same organ. In accepting the urgent lung transplantation policy, on the one hand, we give up an elective transplant for another patient, with a lower chance of success. On the other hand, we try to reduce the mortality rate among our patients on waiting lists, as we know that critically ill patients included for urgent lung transplantation but who did not receive a transplant died (30% in our series). As waiting lists become progressively longer, there is a risk that urgent lung transplantation will become increasingly frequent, perhaps more frequent than elective surgery, with the accompanying detriment in global results for lung transplantation. This situation must be avoided and it is important to define limits for urgent lung transplantation. The experience of some groups has led to limiting the urgent lung transplantations quota to 15% (15). In our series, we do not limit the urgent lung transplantation quota, but rather the indications. Therefore, 10% of lung transplantations have been performed urgently, although the tendency has increased (from 6% to 12%). In any case, it seems obvious that some kind of control must be established in order to regulate urgent lung transplantation.

The need for mechanical ventilation as a defining limit for urgent lung transplantation has its own risk, as the majority of those included for urgent lung transplantation are cystic fibrosis or pulmonary fibrosis patients. While COPD patients showed a better prognosis while on the waiting list in our series, only 50% of pulmonary fibrosis patients included for urgent lung transplantation eventually received a transplant (*versus* 75% for the other COPD patients).

The type of end-stage lung disease is a known distinguishing factor for predicting survival in lung and heart-lung transplant waiting lists, and should be taken into account whenever waiting list outcomes are assessed. Therefore, when developing lung allocation schemes, it is medically justified to incorporate the type of end-stage lung disease (mainly fibrosis) or illness progression as the use of mechanical ventilation alone may generate an imbalance among high-risk patients.

Age, together with the type of procedure, was found to be a main risk factor that will probably make it necessary to consider very carefully the decision to perform a single lung transplant on a patient older than 40 years. Global status must be a determining factor in such cases, as we have the responsibility to perform transplants with a view to obtaining results. Therefore, patient status needs to be carefully evaluated both prior to indication for urgent lung transplantation and during the period of waiting until a donor appears.

We conclude that urgent lung transplantation is useful as a result of the number of lives saved in a selected group of patients. It allows the number of deaths on waiting lists to be reduced without significantly disadvantaging other patients on the waiting list, and it maintains the results of the lung transplantation program. An adequate selection of candidates with restrictive criteria, mainly according to age or type of lung transplantation performed, may even improve these results.

## References

1. Rothman, A., Sklansky, M.S., Lucas, V.W. et al. *Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension*. Am J Cardiol 1999; 84: 682-686.
2. Meyers, B.F., Yusen, R.D., Guthrie, T.J. et al. *Outcome of bilateral lung volume reduction in patients with emphysema potentially eligible for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 10-17.

3. Lipson, D.A., Edelman, J.D., Palevsky, H.I. *Alternatives to lung transplantation: Lung volume reduction surgery and continuous intravenous prostacyclin*. *Transplant Proc* 2002; 34: 1283-1286.
4. Conte, J.V., Gaine, S.P., Orens, J.B., Harris, T., Rubin, L.J. *The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685.
5. Gabbay, E., Williams, T.J., Griffiths, A.P. et al. *Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 265-271.
6. Nuñez, J.R., Varela, A., del Río, F. et al. *Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 297-299.
7. Shaw, L.R., Miller, J.D., Slutsky, A.S. et al. *Ethics of lung transplantation with live donors*. *Lancet* 1991; 338: 678-681.
8. De Meester, J., Smits, J.M., Persijn, G.G., Haverich, A. *Listing for lung transplantation: Life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience*. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 518-524.
9. Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O., Boucek, M.M., Keck, B.M., Hertz, M.I. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult heart transplant report—2004*. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 804-815.
10. Miranda, B., Matesanz, R. *International issues in transplantation. Setting the scene and flagging the most urgent and controversial issues*. *Ann NY Acad Sci* 1998; 862: 129-143.
11. Almenar Bonet, L. *Registro español de trasplante cardíaco. XII informe oficial (1984-2000)*. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1305-1310.
12. Bjoro, K., Ericzon, B., Kirkegaard, P. et al. *Highly urgent liver transplantation: Possible impact of donor-recipient ABO matching on the outcome after transplantation*. *Transplantation* 2003; 75: 347-353.
13. Brandsaeter, B., Hockerstedt, K., Friman, S. et al. *Fulminant hepatic failure: Outcome after listing for highly urgent liver transplantation - 12 years experience in the Nordic countries*. *Liver Transplantation* 2002; 8: 1055-1062.
14. Calvo, V., Padilla, J., García-Zarza, A., Blasco, E., Pastor, J., París, F. *El trasplante pulmonar en situación de urgencia*. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 111-114.
15. De Meester, J., Smits, J.M., Persijn, G.G., Haverich, A. *Lung transplant waiting list: Differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration*. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 563-571.

## URGENCIA HEPÁTICA Y SUS RESULTADOS

**F. Sánchez Bueno**

*Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.*

Las dos principales indicaciones del trasplante urgente de hígado son la insuficiencia hepática aguda grave y el trasplante urgente.

La insuficiencia hepática aguda grave fue definida por Trey y Davidson (1), en 1970, como una enfermedad hepática aguda que da lugar a una encefalopatía en las ocho semanas siguientes a la aparición de los primeros síntomas, se presenta en ausencia de enfermedad hepática previa y puede ser reversible. En los últimos años (2, 3), se han introducido los términos de *fallo hepático hiperagudo*, *agudo* y *subagudo*, con implicaciones clínicas y pronósticas, en función de que la encefalopatía aparezca durante los siete días siguientes al inicio de la ictericia, entre el 8º y el 28º día desde el inicio de ésta o dentro de las primeras 5 a 26 semanas, respectivamente. Las causas más frecuentes de insuficiencia hepática aguda grave son, en los países anglosajones, la ingesta de paracetamol por intento de suicidio, y en el resto del mundo, la infección vírica, sobre todo por virus de la hepatitis B y C (4, 5). Otras



causas son la enfermedad de Wilson, el hígado graso del embarazo, la isquemia aguda de origen quirúrgico, la intoxicación por *Amanita phalloides* o lepiotas (6), etc.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave presentan alteraciones hemodinámicas que producen hipoxia tisular y acidosis metabólica, hipoglucemia por déficit de la gluconeogénesis y alteraciones de la coagulación por déficit de síntesis de los factores hepáticos asociado a un aumento del consumo periférico de dichos factores e incluso a una coagulación intravascular diseminada (7). El tiempo de protrombina y el factor V son indicadores muy utilizados para valorar el daño hepático (8). La presencia de una insuficiencia renal aguda o un edema pulmonar y el síndrome disneico agudo del adulto empeoran el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave. La encefalopatía puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y en los grados III-IV el paciente corre el riesgo de desarrollar un edema cerebral, que constituye la principal causa de muerte. La mortalidad para los pacientes con encefalopatía de grado III-IV oscila entre el 75% y el 85%, y sólo la realización de un trasplante urgente de hígado permite invertir esta elevada mortalidad y obtener una supervivencia entre el 50% y el 80% de los casos. Sin embargo, lo difícil en estas situaciones críticas es realizar la indicación de trasplante hepático en el momento más adecuado, evitando hacerlo demasiado pronto, cuando todavía hay posibilidades de recuperación espontánea, o demasiado tarde, cuando el paciente tiene ya lesiones cerebrales irreversibles. Numerosos autores (9-12) han publicado modelos pronósticos de la insuficiencia hepática aguda grave basados en diferentes análisis multivariantes aplicados a variables de índole clínica y analítica. A continuación resumimos los más utilizados, que son los conocidos criterios de Clichy, publicados por Bernuau y cols. (10), y los criterios de Londres, publicado por O'Grady y cols. (11).

### **Criterios de Londres:**

- Insuficiencia hepática aguda grave por paracetamol.
  - pH <7,30 (independientemente del grado de encefalopatía) o tiempo de protrombina >100 segundos (INR >7,7) y creatinina >300  $\mu\text{mol/l}$  (3,4 mg/dl) y grado III o IV de encefalopatía.
- Insuficiencia hepática aguda grave por otras causas.
  - Tiempo de protrombina >100 segundos (INR >7,7) (independientemente del grado de encefalopatía) o 3 de los siguientes criterios: edad <10 o >40 años, hepatitis no A - no B, por halotano u otra causa, más de 7 días de ictericia antes de la encefalopatía, tiempo de protrombina >50 segundos y bilirrubina sérica >300  $\mu\text{mol/l}$  (17 mg/dl).

### **Criterios de Clichy:**

- Factor V <20% y edad <30 años.
- Factor V <30% y edad >30 años.
- Encefalopatía de grado III-IV.

Otro tema de gran importancia es la disponibilidad de un órgano en el momento en que se decide indicar el trasplante urgente de hígado. Diversos autores (13) consideran incluso que la última valoración debe hacerse cuando se disponga del injerto, procediéndose al trasplante si no existen contraindicaciones por la irreversibilidad de la lesión cerebral, la aparición de sepsis o un fallo multiorgánico, o bien factores clínicos que sugieran una recuperación espontánea.

El retrasplante urgente de hígado está indicado cuando hay un fallo irreversible del injerto (14-17). Las principales causas son la disfunción primaria del injerto, las complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica y el rechazo hiperagudo o agudo. La disfunción primaria del injerto se caracteriza porque, tras la intervención quirúrgica, éste nunca llega a funcionar, produciéndose un grave deterioro de la coagulación y un progresivo fallo multiorgánico. La trombosis de la arteria hepática (18) es la complicación técnica más frecuente, mientras que la trombosis portal y las complicaciones del drenaje venoso hepático (venas suprahepáticas o vena cava inferior) son más

raras. En cualquiera de los casos, sin un pronto diagnóstico que permita actuar quirúrgicamente con urgencia mediante una trombectomía precoz o una reconstrucción de la anastomosis vascular, se desarrolla una insuficiencia hepática aguda irreversible que sólo puede solucionarse con un trasplante urgente. En cuanto al rechazo hiperagudo, es muy raro y sólo aparece en casos de incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO o en receptores previamente sensibilizados a los antígenos del donante. Con los fármacos inmunosupresores actuales, rara vez los episodios de rechazo agudo son intratables.

En el trasplante urgente, la principal causa de mortalidad son las complicaciones infecciosas que conducen al desarrollo de sepsis y al fallo multiorgánico. En cualquier caso, siempre debe llevarse a cabo antes de que se establezca el fallo multiorgánico, ya que éste es un factor de mal pronóstico en todas las series publicadas (12, 13, 15, 19).

En España, desde la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se han conseguido unos índices muy altos de donación, con una media de 33,9 donantes por millón de habitantes en 2003 y de 34,6 donantes por millón en 2004, respectivamente (20). La ONT, en colaboración con los diferentes grupos de trasplante hepático en el territorio nacional, ha diseñado el Código Cero, que ha permitido, desde 1988 hasta hoy, que más del 70% de los pacientes que precisan un hígado urgente lo reciban durante las 48 horas siguientes a entrar en la lista de espera de la ONT. El Código Cero se aplica a la insuficiencia hepática aguda grave sin hepatopatía previa y al trasplante en los primeros siete días, e implica: la prioridad nacional; la aceptación de cualquier peso, excepto en niños, en los cuales queda al criterio del equipo la posibilidad de realizar un trasplante parcial; un tiempo máximo de estancia en este código de tres días, ampliable previa explicación del equipo; que en caso de coincidir varias urgencias 0, se adjudicarán los órganos dando prioridad a los niños y por orden de inclusión en este código, y que la realización de un trasplante por este código hace correr el turno al equipo, como un trasplante electivo.

## Resultados

Según los datos aportados por la ONT (20), durante el bienio 2003-2004 hubo 169 urgencias hepáticas (86 corresponden al año 2004), de las que 140 fueron pacientes adultos (69 son del año 2004) y 29 pacientes infantiles (17 son del año 2004). Los diagnósticos más frecuentes fueron la insuficiencia hepática aguda, en 107 casos, y el trasplante, en 60 casos. Los dos casos restantes corresponden a pacientes en situación anhepática en el curso de una intervención quirúrgica.

Durante este bienio se realizaron 2077 trasplantes de hígado, de los que 1037 se realizaron en el año 2003 y 1040 en 2004. De estos 2077 trasplantes, 128 fueron para pacientes en situación de urgencia, lo que representa el 6,1% del total. Asimismo, los 128 trasplantes realizados en las 169 urgencias hepáticas significan que el 75,7% de éstas se resolvieron con un trasplante.

Según los datos de la *Sexta memoria de resultados* del Registro Español de Trasplante Hepático (21), la supervivencia de los 479 pacientes sometidos a un trasplante hepático urgente en el periodo 1991-2002 fue del 77,3% al cabo de un mes, del 71,7% a los 3 meses, del 66,5% a los 12 meses, del 63,3% a los 3 años y del 54,9% a los 10 años. En cuanto a la supervivencia del injerto (n=827) en el mismo periodo fue del 70,5% a un mes, el 62,1% a los 3 meses, el 56% a los 12 meses, el 52% a los 3 años y el 40,4% a los 10 años. Si analizamos la supervivencia del injerto según la compatibilidad del sistema ABO en los trasplantes de hígado urgentes, encontramos que la supervivencia de los injertos incompatibles es del 28% a los 3 años, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) con los del isogrupo (supervivencia del 55,1% a los 3 años) y los compatibles (53,7%).

Por último, cabe señalar que en el trasplante hepático urgente hay diversos factores de riesgo que aumentan la mortalidad de los pacientes y disminuyen la supervivencia del injerto. Estos factores indican estadios clínicos evolucionados antes del trasplante, como el grado de encefalopatía, la insuficiencia renal o las condiciones subóptimas del hígado donante (esteatosis, *split liver*, incompatibilidad ABO, etc.) (19).

## Conclusiones

El trasplante urgente de hígado es la única alternativa terapéutica en los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave y en los que precisan un trasplante en el posoperatorio inmediato. En el Sistema Nacional de Salud de

España, la ONT ha conseguido que más del 70% de los pacientes que precisan un trasplante hepático urgente dispongan del órgano en las primeras 48 horas desde la entrada en la lista de espera nacional.

## Bibliografía

1. Trey, C., Davidson, C.S. *The management of fulminant hepatic failure*. Prog Liver Dis 1970; 3: 282-298.
2. O'Grady, J.G., Schalm, S., Williams, R. *Acute liver failure: Redefining the syndromes*. Lancet 1993; 342: 373-375.
3. Williams, R. *Classification and clinical syndromes of acute liver failure*. En: Lee, W.M., Williams, R. (Eds.). *Acute liver failure*. Cambridge University Press, Cambridge 1997: 1-9.
4. Hoofnagle, J.H., Carithers, R.L., Shapiro, C., Ascher, N. *Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop*. Hepatology 1995; 21: 240-252.
5. Schiodt, F.V., Atillasoy, W., Shakil, A.O. y cols. *Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States*. Liver Transplant Surg 1999; 5: 29-34.
6. Ramírez, P., Parrilla, P., Sánchez-Bueno, F. y cols. *Fulminant hepatic failure after Lepiota mushroom poisoning*. J Hepatology 1993; 19: 51-54.
7. Shakil, A.O., Kramer, D., Mazariegos, G.W., Fung, J.J., Rakela, J. *Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria*. Liver Transplantation 2000; 6: 163-169.
8. Izumi, S., Langley, P.G., Wendon, J. y cols. *Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure*. Hepatology 1996; 23: 1507-1511.
9. O'Grady, J.G., Alexander, G.J.M., Hayllar, K.M., Williams, R. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology 1989; 97: 439-445.
10. Pauwels, A., Mostefa-Kara, N., Florent, C., Levy, G.V. *Emergency liver transplant for acute liver failure: Evaluation of London and Clichy criteria*. J Hepatol 1993; 17: 124-127.
11. Anand, A.C., Nightingale, P., Neuberger, J.M. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the King's criteria*. J Hepatol 1997; 26: 62-68.
12. Brandsater, B., Hockerstedt, K., Friman, S. y cols. *Fulminant hepatic failure: Outcome after listing for highly urgent liver transplantation: 12 years experience in the Nordic Countries*. Liver Transplantation 2002; 8: 1055-1062.
13. Wiesner, R.H. *MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease*. Liver Transplantation 2004; 10(Suppl. 2): S17-S22.
14. Rosen, H.R., Madden, J.P., Martin, P. *A model to predict survival following liver retransplantation*. Hepatology 1999; 29: 365-370.
15. Azoulay, D., Linhares, M.M., Hugué, E. y cols. *Decision for retransplantation of the liver*. Ann Surg 2002; 236: 713-721.
16. Biggins, S.W., Beldecos, A., Rabbin, J.M., Rosen, H.R. *Retransplantation for hepatic allograft failure: Prognostic modelling and ethical considerations*. Liver Transplantation 2002; 8: 313-322.
17. Yoo, H.Y., Maheshwari, A., Thuluvath, P.J. *Retransplantation of liver: Primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome*. Liver Transplantation 2003; 9: 897-904.
18. Sánchez-Bueno, F., Robles, R., Ramírez, P. y cols. *Hepatic artery complications after liver transplantation*. Clin Transplantation 1994; 8: 399-404.
19. Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J.G. y cols. *Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry*. Liver Transplantation 2003; 9: 1231-1243.
20. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de Actividades ONT 2003 (1ª parte). *Trasplante hepático*. Rev Esp Trasplantes 2004; 13: 71-89.
21. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). 6ª memoria de resultados. 1984-2002. *Equipos españoles de trasplante Hepático*. Disponible en: <http://www.ont.es>

## PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS: IN VIVO REGULATORS OF ALLOIMMUNE REACTIVITY?

M. Abe,<sup>1</sup> B.L. Colvin<sup>1</sup> and A.W. Thomson<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Thomas E. Starzl Transplantation Institute and Department of Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA; <sup>2</sup>Department of Immunology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA.

### Introduction

Dendritic cells (DCs) exhibit remarkable plasticity in terms of their ability to induce and regulate innate and adaptive immune responses. Human and mouse interferon  $\alpha$ -producing plasmacytoid (p) DCs (pDCs) have been found to regulate allogeneic T cell responses *in vitro*. Evidence is emerging that pDCs may also regulate immune reactivity *in vivo*, including the responses that underlie graft-versus-host disease (GVHD) and organ transplant rejection. These cells may also offer potential for therapy of adverse immune responses and the promotion of tolerance induction.

In this brief review, we discuss the regulatory role of human and mouse pDCs, especially in relation to regulation of alloimmune responses.

### DCs and tolerance induction

DCs are highly specialized, bone marrow-derived professional antigen-presenting cells that initiate and regulate both innate and adaptive immunity responses. In addition to their unique capacity to activate naïve T cells (1), there is strong evidence that DCs play critical roles in both central and peripheral tolerance (2, 3). Published data suggest that DCs have potential to regulate immune reactivity by a variety of mechanisms. Although the mechanisms may not be mutually exclusive, many groups have been pursuing the role of DCs in the induction of T cell anergy or apoptosis, immune deviation, and induction of T-regulatory cells.

The diverse functions of DCs in immune regulation are now recognized to reflect their lineage affiliation and subset composition, stage of DC maturation, pattern recognition receptor expression, and antigen dosage (4, 5). Most work on the tolerogenic properties of DCs has been performed using classic mouse and human myeloid (m) DC (mDC). Recent evidence suggests that other human or mouse DC subsets have the potential to promote peripheral tolerance for transplantation (6).

### Potential roles of pDCs in immune tolerance

pDCs have been described in human peripheral blood (PB) and lymphoid tissues as HLA-DR<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>/CD11c<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>/interleukin (IL)-3R $\alpha$  (CD123)<sup>+</sup> cells. They have characteristic plasmacytoid appearance and produce large amounts of interferon (IFN)- $\alpha$  in response to viral and other microbial stimuli (7-9). Kuwana *et al.* (10) have reported that pDC precursors isolated from human PB can induce antigen-specific anergy in CD4<sup>+</sup> T cell lines. In addition, human pDCs activated by phosphorothioated CpG-oligodeoxynucleotides (ODN) prime CD4<sup>+</sup> T cells to produce a CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-regulatory cell profile (11). Moreover, human naïve CD8<sup>+</sup> T cells primed *in vitro* with CD40L (CD154)-activated, allogeneic pDCs differentiate into IL-10<sup>hi</sup>IFN $\gamma$ <sup>lo</sup>-producing T-regulatory cells (12).

The mouse homologue of human pDCs has been identified recently in various organs. Freshly isolated mouse pDC precursors (CD11c<sup>lo</sup>B220<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>CD19<sup>-</sup>) have poor stimulatory capacity for naïve allogeneic and antigen-specific T cells, consistent with their low surface levels of MHC class II and co-stimulatory molecules (CD40, 80 and 86) (8, 9). Several groups have demonstrated that immature mouse pDCs induce T-regulatory cells *in vitro* (13, 14)

and *ex vivo* (15). Martin *et al.* (13) reported that mouse pDCs are endowed with the capacity to induce a nonanergic state of T cell unresponsiveness that involves differentiation of T-regulatory cells capable of suppressing model antigen (ovalbumin)-specific T cell proliferation. In an asthma model, pDCs induce differentiation of T-regulatory cells capable of suppressing antigen-specific T cell proliferation (15). In addition, expression of indoleamine-2, 3-dioxygenase (IDO), which initiates the tolerogenic pathway of tryptophan catabolism, can be induced in mouse spleen pDCs and inhibits antigen-specific T cell proliferation *in vitro* and *in vivo* (16). Recently, Fallarino *et al.* (17) demonstrated that expression and function of IDO are induced in pDC *in vivo* and that these cells suppress antigen-specific responses in response to CD200 receptor engagement.

Few studies have examined pDC function *in vivo*. Several groups have demonstrated that pDCs induce neither regulatory activity nor tolerance *in vivo* (18, 19). In contrast, adoptive transfer of pDCs has been reported to prevent disease in a mouse asthma model (15). However, little is known regarding the influence of pDCs on alloimmune responses *in vivo*. We have reported that a single injection of hematopoietic growth factor (fms-like tyrosine kinase 3 ligand)-mobilized donor pDC precursors, harvested from the spleen, can markedly prolong vascularized heart graft survival (20) in the absence of immunosuppressive therapy. This effect is enhanced by coadministration of the costimulation-blocking agent anti-CD154 mAb (21).

## pDCs exhibit distinct *in vivo* trafficking patterns

“Classic” myeloid (CD11c<sup>+</sup>CD123<sup>-</sup>) DCs are generally considered to exhibit the following *in vivo* trafficking pattern: DC precursors or immature DCs exit the bone marrow, entering the blood for subsequent traffic to virtually every peripheral tissue. Therein they take up transient residency and are well equipped for uptake of local (self or foreign) antigen. Following antigen uptake, mDCs exit peripheral tissues in a “semi-mature” state and traffic via afferent lymphatic nodes to T cell areas of regional lymphoid tissue, where they may promote T cell tolerance, or traffic in an activated state in response to inflammatory/activation signals, and induce T cell activation and proliferation (22). In contrast, pDCs seem to follow a different path. Unlike mDCs, pre-pDCs appear to exit the blood via high endothelial venules for direct entrance into draining lymph nodes and mucosal-associated lymphoid tissues during inflammation (23). This unique migratory pattern appears to rely (at least partially) on expression of CD62L (L-selectin) by human pre-pDCs (24) and CXCR3 and CD62E (E-selectin) by mouse pre-pDCs (23), both of which are low on or lacking in mDCs.

pDCs have yet to be isolated from peripheral tissues in the normal steady state. Currently, there is no evidence that pre-pDCs migrate into peripheral tissues in response to the “normal” inflammatory CC chemokines believed to recruit bone marrow- and blood-derived mDCs (22). While freshly isolated human blood mDCs and pDCs express similar levels of CCR5, only mDCs respond to inflammatory CCR ligands *in vitro* (25). In our own studies, we have determined that mouse liver pDCs, unlike mouse bone marrow-derived DCs but similar to mouse liver mDC subset counterparts, do not respond to inflammatory CC chemokines *in vitro* either (26). Furthermore, while freshly isolated pDCs express CCR7 in the immature state (mDCs do not express this CCR until they are mature), the receptor does not become functional until after pDC maturation (25). Additionally, compared with mDCs, at least *in vitro* pDCs appear to rely on distinct adhesion molecules in addition to CD62L for migration through resting and activated endothelial cells (27). These data combined further support the concept that pDCs and “classic” mDC subsets have distinct functional roles.

## Clinical observations on pDCs

The role of DCs in the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in humans has rapidly become an area of considerable interest, especially since the identification of pDCs. Although the evidence is still not conclusive, recent reports suggest that recipient as well as donor DCs may play important roles in the outcome of allogeneic HSCT. Waller *et al.* (28) reported that larger numbers of pDCs in a bone marrow graft resulted

in reduced event-free survival and a lower incidence of chronic GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. In addition, use of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF), which induces *in vivo* mobilization of pDCs, to expand donor PB stem cells decreased acute GVHD (29). These data suggest that donor pDCs have a role in regulating GVHD responses.

Reconstitution of DCs after HSCT would appear to be important for immune responses against alloantigens and pathogens. In healthy donors (29), G-CSF administration selectively increases pDC numbers. In contrast, G-CSF administration after HSC grafting did not influence the reconstitution pattern of pDCs and mDCs (30). Others have shown that reconstitution of pDCs and mDCs after allogeneic SCT correlates with plasma levels of Flt3L, not G-CSF (31). Several groups have demonstrated that the impairment of recovery of DCs (including pDCs) significantly increased the risk of relapse and acute GVHD and predicted death after allogeneic HSCT (32, 33). Recently, Mohty *et al.* (33) found that high pDC recovery 3 months after HSCT predicted an improved overall survival. Although one group observed that numbers of pDCs were higher at the onset of acute GVHD (30), low pDC counts at engraftment was associated with acute GVHD (32) and acute GVHD impaired pDC recovery at 1 to 3 months after HSCT (33-36). Corticosteroid administration also impaired pDC recovery (30, 35, 36) and patients with lower numbers of pDCs were more susceptible to viral infection (33, 36). These data indicate that poor pDC/DC recovery in patients with acute GVHD and corticosteroid administration may contribute to increased risk of opportunistic infection. In contrast to findings in acute GVHD, Clark *et al.* (37) reported that chronic GVHD might be associated with increased numbers of pDCs. However, other studies did not find a correlation between pDC numbers and chronic GVHD (33-35).

In human liver transplantation, Mazariegos *et al.* (38) demonstrated that progressive weaning and operational tolerance in patients who underwent successful withdrawal of immunosuppression were associated with a higher incidence of circulating pDCs compared with those receiving maintenance immunosuppression. The higher incidence of pDCs in the successfully weaned patients could not be ascribed to reduced levels/absence of immunosuppressive drug therapy (39). Although further studies are warranted to clarify the role of pDCs, this study suggests that monitoring of pDC subsets perhaps in relation to elevated numbers of circulating T-regulatory cells, which are also observed in tolerant liver transplant patients (40), may aid in the identification of patients from whom immunosuppression can safely be withdrawn or weaned.

## Conclusion

Both laboratory and clinical observations indicate the potential of pDCs for regulation of alloimmune responses.

## Acknowledgments

The authors' work is supported by grants from the National Institutes of Health (DK49745, AI41011 and AI51698 to A.W. Thomson) and by an American Society of Transplantation International Fellowship Award to M. Abe.

## References

1. Steinman, R.M. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 271.
2. Steinman, R.M., Hawiger, D., Nussenzweig, M.C. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 685.
3. Morelli, A.E., Thomson, A.W. *Immunol Rev* 2003; 196: 125.
4. Pasare, C., Medzhitov, R. *Science* 2003; 299: 1033.
5. Boonstra, A., Asselin-Paturel, C., Gilliet, M. *et al. J Exp Med* 2003; 197: 101.
6. O'Connell, P.J., Li, W., Wang, Z. *et al. J Immunol* 2002; 168: 143.
7. Siegal, F.P., Kadowaki, N., Shodell, M. *et al. Science* 1999; 284: 1835.

8. Colonna, M., Trinchieri, G., Liu, Y.J. Nat Immunol 2004; 5: 1219.
9. Liu, Y.J. Ann Rev Immunol 2004 [Epub ahead of print].
10. Kuwana, M., Kaburaki, J., Wright, T.M. et al. Eur J Immunol 2001; 31: 2547.
11. Moseman, E.A., Liang, X., Dawson, A.J. et al. J Immunol 2004; 173: 4433.
12. Gilliet, M., Liu, Y.J. J Exp Med 2002; 195: 695.
13. Martin, P., Del Hoyo, G.M., Anjuere, F. et al. Blood 2002; 100: 383.
14. Bilsborough, J., George, T.C., Norment, A. et al. Immunology 2003; 108: 481.
15. De Heer, H.J., Hammad, H., Soullie, T. et al. J Exp Med 2004; 200: 89.
16. Mellor, A.L., Baban, B., Chandler, P. et al. J Immunol 2003; 171: 1652.
17. Fallarino, F., Asselin-Paturel, C., Vacca, C. et al. J Immunol 2004; 173: 3748.
18. Salio, M., Palmowski, M.J., Atzberger, A. et al. J Exp Med 2003; 199: 567.
19. Schlecht, G., García, S., Escriou, N. et al. Blood 2004; 104: 1808.
20. Coates, P.T.H., Duncan, F.J., Wang, Z. et al. Am J Transplant 2003; 3(Suppl. 5): 193.
21. Thomson, A.W., Coates, P.T.H., Wang, Z. et al. Am J Transplant 2004; 4(Suppl. 8): 193.
22. Caux, C., Ait-Yahia, S., Chemin, K. et al. Springer Semin Immunopathol 2000; 22: 345.
23. Yoneyama, H., Matsuno, K., Zhang, H. et al. Int Immunol 2004; 16: 915.
24. Vuckovic, S., Kim, M., Khalil, D. et al. Blood 2003; 101: 2314.
25. Penna, G., Sozzani, S., Adorini, L. J Immunol 2001; 167: 1862.
26. Abe, M., Zahorchak, A.F., Colvin, B.L., Thomson, A.W. Transplantation 2004; 78: 762.
27. De la Rosa, G., Longo, N., Rodríguez-Fernández, J.L. J Leukoc Biol 2003; 79: 639.
28. Waller, E.K., Rosenthal, H., Jones, T.W. et al. Blood 2001; 97: 2848.
29. Arpinati, M., Green, C.L., Heimfeld, S. et al. Blood 2000; 95: 2484.
30. Fagnoni, F.F., Oliviero, B., Giorgiani, G. et al. Blood 2004; 104: 281.
31. Chklovskaya, E., Nowbakht, P., Nissen, C. et al. Blood 2004; 103: 3860.
32. Reddy, V., Iturraspe, J.A., Tzolas, A.C. et al. Blood 2004; 103: 4330.
33. Mohty, M., Blaise, D., Faucher, C. et al. Leukemia 2005; 19: 1.
34. Vakkila, J., Thomson, A.W., Saarinen-Pihkala, U.M. Biol Blood Marrow Transplant (in press).
35. Arpinati, M., Chirumbolo, G., Urbini, B. et al. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 106.
36. Kitawaki, T., Kadowaki, N., Ishikawa, T. et al. Bone Marrow Transplant 2003; 32: 187.
37. Clark, F.J., Freeman, L., Dzionek, A. et al. Transplantation 2003; 75: 221.
38. Mazariegos, G.V., Zahorchak, A.F., Reyes, J. et al. Am J Transplant 2003; 3: 689.
39. Mazariegos, G.V., Zahorchak, A.F. et al. Am J Transplant (in press).
40. Li, Y., Koshiba, T., Yoshizawa, A. et al. Am J Transplant 2004; 4: 2118.

## LINFOCITOS REGULADORES Y TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

### A. Sánchez-Fueyo

*Unidad de Trasplante Hepático, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona.*

### Introducción

La inducción de tolerancia a los aloinjertos, definida como una hiporrespuesta inmunológica específica al donante que se mantiene en tanto no se administre un tratamiento inmunosupresor continuado, se considera una posible

solución a dos de los principales problemas que en la actualidad limitan la supervivencia de los injertos humanos: la lesión irreversible por rechazo crónico y los efectos secundarios de la inmunosupresión estándar. La adquisición de tolerancia inmunológica fue descrita por vez primera por Medawar y cols. hace más de 50 años. Desde entonces, un gran número de estrategias han mostrado ser capaces de inducir tolerancia en modelos experimentales de trasplante. Sin embargo, la mayor parte de intentos de trasladar estas estrategias terapéuticas a la clínica han sido infructuosos.

Los linfocitos T desempeñan un papel crítico en la génesis de las respuestas aloinmunitarias y dirigen tanto los mecanismos de rechazo como la adquisición de tolerancia. El primer paso en cualquier respuesta inmunitaria aloespecífica es la presentación aloantigénica. Los linfocitos T del receptor, a través de su receptor de células T (TCR), pueden reconocer tanto péptidos allogénicos presentados en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las células presentadoras del receptor (alopresentación indirecta), como moléculas MHC intactas del donante expresadas en la superficie de células presentadoras del donante (alopresentación directa). La combinación de estas dos formas de alopresentación, que se produce fundamentalmente en los ganglios linfáticos regionales, es la causante de la enorme proporción de linfocitos T efectorales alorreactivos y de la potencia de la respuesta aloinmunitaria en ausencia de inmunización previa. Posteriormente, los linfocitos T aloactivados se expanden, adquieren propiedades efectoras y migran al injerto, donde provocan daño tisular. Algunos linfocitos, sin embargo, son también cruciales para regular o suprimir las respuestas aloinmunitarias efectoras y así inducir el estado de tolerancia específica al donante. Este fenómeno de inmunorregulación mediado por linfocitos T se conoce desde hace años, pero sólo recientemente se ha conseguido caracterizar con detalle los linfocitos T reguladores ( $T_{Reg}$ ). Muchos datos obtenidos en modelos experimentales indican que el cociente entre linfocitos aloagresivos y linfocitos reguladores es una de las claves que determinan la inducción de rechazo o de tolerancia inmunológica. De hecho, la mayoría de tratamientos inductores de tolerancia parecen actuar alterando este cociente en favor de las células reguladoras.

Ahora bien, en ocasiones los mecanismos inmunorreguladores no son imprescindibles. Esto ocurre cuando se administra médula ósea del donante para crear un estado de quimerismo hematopoyético en el cual se produce la destrucción completa de todas las células T alorreactivas, consiguiéndose un estado de tolerancia en el cual no pueden detectarse mecanismos inmunorreguladores (tolerancia central). Así, se distingue habitualmente entre estrategias encaminadas a la consecución de tolerancia central, lo cual requiere la administración de médula ósea del donante, y aquellas otras basadas en la promoción de mecanismos inmunorreguladores para inducir tolerancia periférica.

## Depleción e inmunorregulación en la tolerancia a los aloinjertos

La combinación de alopresentación directa e indirecta da lugar a que el número de linfocitos T capaces de reconocer aloantígenos sea mucho mayor que en las respuestas inmunitarias frente a antígenos “convencionales”. Esto hace que, en trasplante, para conseguir la inducción de tolerancia, sea preciso reducir drásticamente esta enorme población de linfocitos alorreactivos. Esto es así incluso en aquellos casos en los que se utilizan tratamientos que no inducen directamente la depleción de linfocitos T. Ahora bien, la eliminación de los linfocitos alorreactivos, a menos que sea completa, como ocurre en la inducción de quimerismo hematopoyético y tolerancia central, no es suficiente para evitar de manera indefinida la aparición de rechazo. Así, en la mayoría de casos, la supervivencia a largo plazo de los injertos depende de que se hayan desarrollado mecanismos inmunorreguladores que se autoperpetúen y sean capaces de suprimir los linfocitos T alorreactivos que no hayan sido eliminados. Se han identificado linfocitos T reguladores incluso en el caso de individuos que están sufriendo rechazo agudo. Esto quiere decir que la activación y expansión de linfocitos inmunorreguladores es una parte esencial de una respuesta aloinmunitaria. Ahora bien, en ausencia de tratamiento, la expansión más rápida de los linfocitos citopáticos sobrepasa a los efectos protectores de los linfocitos reguladores y se produce el rechazo. Así pues, el resultado del trasplante (rechazo o tolerancia), depende de las proporciones relativas de linfocitos citopáticos y reguladores, y la reducción de los linfocitos citopáticos es imprescindible para asegurar la viabilidad del injerto hasta que los linfocitos reguladores se expandan y controlen la respuesta aloinmunitaria.



## Identidad de los linfocitos T reguladores en el trasplante

Varios tipos celulares han demostrado ser capaces de mediar efectos inmunorreguladores en modelos de trasplante: linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+CD28-, células “natural killer” (NKT), linfocitos T CD4-CD8-. Aunque probablemente existen interconexiones entre estos diferentes tipos celulares, en la mayor parte de modelos experimentales de tolerancia periférica, las células CD4+ parecen desempeñar el papel central. Las vías inmunorreguladoras dependientes de los linfocitos T CD4+ se caracterizan por su especificidad aloantigénica y su capacidad de mediar el fenómeno de supresión ligada. Este fenómeno, característico del estado de tolerancia periférica, consiste en la capacidad de los linfocitos inmunorreguladores de suprimir respuestas inmunitarias dirigidas contra aloantígenos diferentes de los aloantígenos tolerados, siempre y cuando estos dos tipos de aloantígenos sean presentados por la misma célula presentadora. Asimismo, en modelos de tolerancia periférica, los linfocitos de los individuos tolerantes son capaces de transferir su capacidad supresora específica de donante a linfocitos *naïve*, fenómeno que se conoce como «tolerancia infecciosa».

El hallazgo, en 1990, de que el marcador CD25 permite identificar una subpoblación de linfocitos T CD4+ con capacidad «intrínseca» ha sido un paso muy importante para comprender las funciones de los mecanismos inmunorreguladores presentes en la tolerancia a los aloinjertos. Los linfocitos T CD4+CD25+ (Treg) son supresores «por naturaleza», es decir, emergen del timo con un fenotipo supresor ya establecido, y en la periferia constituyen entre el 5% y el 10% de los linfocitos T CD4+. Además de los Treg, otros linfocitos CD4+ también ejercen funciones inmunorreguladoras en el trasplante. Ahora bien, estas otras subpoblaciones requieren un tratamiento tolerogénico para adquirir su fenotipo regulador y no parecen ser tan potentes como los Treg. Por todo ello, los linfocitos T CD4+CD25+ son los linfocitos reguladores que mejor se han caracterizado, tanto en modelos experimentales como en humanos. Los Treg son capaces de ejercer diversas acciones sobre los linfocitos efectoras, especialmente inhibición de la proliferación celular, excreción de citocinas y producción de anticuerpos. La importancia de los Treg en la adquisición de tolerancia a los trasplantes se ha comprobado experimentalmente al observar que, en ausencia de Treg, diversos tratamientos fracasan en la inducción de tolerancia. De la misma forma, la capacidad de los linfocitos obtenidos de receptores tolerantes de transferir su capacidad supresora a otros receptores también desaparece si se eliminan las células CD4+CD25+. A pesar de que se ha generado mucha información recientemente sobre la biología de las células Treg, todavía no está claro si este subtipo celular es el único responsable de la especificidad por el donante que caracteriza el estado de tolerancia. Lo que parece claro es que algunos tratamientos inductores de tolerancia son capaces de aumentar la actividad supresora de los Treg de una manera específica a aloantígenos. En cambio, la ciclosporina A, que en algunos modelos experimentales antagoniza la acción de los tratamientos inductores de tolerancia, puede neutralizar el efecto supresor específico de donante de los Treg. En resumen, la modulación de la actividad supresora y/o de la especificidad de los Treg parece ser uno de los mecanismos por los cuales ejercen sus efectos los tratamientos inductores de tolerancia.

De la misma forma que hay pocas dudas acerca de que las células CD4+CD25+ Treg desempeñan un papel central en el mantenimiento de la tolerancia a los aloinjertos, también está claro que los tratamientos inductores de tolerancia son capaces de incidir sobre linfocitos T «convencionales» y convertirlos en linfocitos reguladores. Estos linfocitos Treg «inducibles» constituyen un grupo heterogéneo de subtipos celulares y, hasta el momento, carecemos de marcadores fenotípicos claros. Las subpoblaciones que parecen más implicadas en la tolerancia a los trasplantes son los linfocitos reguladores CD4+ productores de interleucina y los linfocitos T CD8+CD128-, llamados «supresores». Por último, algunos datos indican que, si bien por regla general las células reguladoras CD4+CD25+ se originan centralmente en el timo, en circunstancias especiales pueden generarse en la periferia a partir de linfocitos convencionales CD4+CD25-. En resumen, los linfocitos T reguladores comprenden tanto linfocitos reguladores «naturales» CD4+CD25+, que se generan en el timo, como subpoblaciones linfocitarias inducidas en la periferia después de la administración de tratamientos para inducir tolerancia. Estos diferentes tipos linfocitarios parecen complementarse funcionalmente, aunque todavía desconocemos las bases celulares/moleculares de esta cooperación, así como el compartimiento anatómico preciso en el cual la supresión de las respuestas citopáticas tiene lugar.

## CALCINEURIN INHIBITORS IN HEART TRANSPLANTATION

**M.G. Crespo-Leiro**

*Area del Corazón, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain and Red Investigación Cardiovascular RECAVA (Instituto de Salud Carlos III), Spain.*

The calcineurin inhibitors (CNIs) cyclosporine and tacrolimus are routinely used for immunosuppression following heart transplantation in conjunction with an antiproliferative agent and with or without maintenance steroids. Both agents in randomized, multicenter trials showed similar efficacy in preventing rejection and death within the first year after transplant. Neither cyclosporine nor tacrolimus have been shown to prevent coronary allograft vasculopathy. The use of cyclosporine and tacrolimus is limited by many side effects such as kidney damage, hypertension, new-onset diabetes or hyperlipidemia, although they have different cardiovascular side-effect profiles. The choice of CNIs seems to be currently dictated by their adverse effect profiles, by the results obtained for the individual patient, and possibly by institutional preference.

## EXPERIENCIA CON INHIBIDORES mTOR EN EL TRASPLANTE CARDIACO

**N. Manito**

*Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona).*

Desde el primer trasplante cardíaco, en 1967, este procedimiento quirúrgico ha experimentado grandes avances. La introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor en los años ochenta hizo posible el aumento del número de trasplantes cardíacos hasta límites impensables en los setenta. Finalmente, el trasplante cardíaco se convirtió en una realidad que aporta supervivencias muy superiores a las previas, siendo actualmente del 82% al cabo de un año y del 68% a los cinco años. La mortalidad precoz está relacionada con el fallo primario del injerto, las infecciones y el rechazo agudo. Más tardíamente se presentan otros factores, como nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, enfermedad vascular del injerto, tumores y otras complicaciones asociadas al uso crónico de inmunosupresores. El trasplante cardíaco es, por tanto, una alternativa real y consolidada para los enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada, que es en muchos casos refractaria a todo tipo de tratamientos.

La enfermedad vascular del injerto es la causa más importante, junto a los tumores, de mortalidad tardía tras un trasplante cardíaco. Esta patología se observa mediante angiografía en el 30%-50% de los pacientes a los cinco años. La incidencia de efectos graves (muerte y retrasplante) derivados de esta vasculopatía sería de un 7% a los cinco años. Un 50% de los pacientes con vasculopatía del injerto grave presentarán un evento grave (muerte o retrasplante). En España, según los datos del Registro Nacional de Trasplantes de la Sociedad Española de Cardiología, la vasculopatía del injerto fue la causa del 7,5% de todos los fallecimientos posteriores al trasplante.

En su etiopatogenia se imbrican problemas inmunológicos, junto a una miscelánea de factores, entre los que se encuentran los ya clásicos de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad), la isquemia del injerto y la infección por citomegalovirus (CMV). El diagnóstico de la vasculopatía del injerto es más preciso mediante el uso del eco intravascular (IVUS) que con la angiografía convencional. El IVUS permite determinar el grosor máximo de la íntima, dato que se relaciona con el pronóstico a largo plazo y con el acaecimiento de eventos coronarios.

La terapéutica de la vasculopatía del injerto no ha mostrado, hasta la actualidad, un claro beneficio y una mejora en el pronóstico de estos pacientes. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolímús) han reducido el rechazo agudo, pero no evitan la presencia de la enfermedad. Es más, en ocasiones inciden en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto por sus efectos secundarios, como hiperlipidemia, hipertensión arterial y diabetes. De aquí que las pautas de inmunosupresión que se proponen para tratar la vasculopatía del injerto traten de minimizar o retirar los inhibidores de la calcineurina.

La azatioprina está siendo sustituida de forma generalizada por el micofenolato de mofetilo (MMF). El estudio comparativo de MMF con azatioprina mostró menos episodios de rechazo agudo con deterioro hemodinámico y menor mortalidad con el uso de MMF. Recientemente se ha presentado un reanálisis de los IVUS al inicio y a un año de los pacientes que participaron en este estudio, confirmando el modesto pero significativo poder antiproliferativo del MMF.

El uso de inhibidores de la HMG CoA reductasa se ha asociado con una reducción en el número y la gravedad de los episodios de rechazo celular agudo, así como en la de la progresión de la vasculopatía del injerto. Algunos investigadores sugieren que estos fármacos tendrían un efecto inmunomodulador a través de la inhibición de citoquinas inflamatorias como TNF-alfa e IL-6, independiente de su efecto reductor del colesterol.

Los fármacos antiproliferativos que actúan inhibiendo la enzima m-TOR, como everolímús y sirolímús, han mostrado un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad vascular del injerto tanto durante el primer año como a los dos años del trasplante cardiaco. En modelos experimentales de trasplante de corazón y de aorta en animales, el uso de sirolímús previene la proliferación de la fibra muscular lisa y del endotelio y, por tanto, inhibe la vasculopatía del injerto. Se han publicado casos clínicos, con el uso de sirolímús, que muestran la regresión de las lesiones coronarias producidas por la vasculopatía en pacientes con trasplante de corazón. Recientemente, un grupo español ha presentado el estudio RAPASTAT, que analiza pacientes con enfermedad vascular del injerto confirmada por IVUS. Tras cambiar la terapéutica inmunosupresora convencional por sirolímús, se observó una reducción significativa del tamaño de las lesiones coronarias. Este hallazgo está en línea con otros estudios que muestran menos eventos coronarios (muerte, revascularización coronaria mediante angioplastia o derivación aortocoronaria, infarto agudo de miocardio o empeoramiento del resultado angiográfico) en pacientes que han pasado a recibir tratamiento con sirolímús por vasculopatía del injerto claramente establecida.

El everolímús es un potente inmunosupresor que actúa sobre la proliferación de los linfocitos T y B y de las células musculares lisas vasculares en una fase tardía del ciclo celular. Los primeros trabajos con experimentación animal en el trasplante de órganos sólidos torácicos mostraron su eficacia, combinado con ciclosporina, en el control del rechazo agudo. La exposición a sirolímús en pacientes con trasplante cardiaco es proporcional a la dosis recibida. Se considera que la concentración mínima eficaz cuando se asocia a tratamientos con ciclosporina es de 3 ng/ml. El uso de everolímús en trasplante cardiaco se ha evaluado en un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego en 634 pacientes trasplantados *de novo*. En él se compara la eficacia de 0,75 mg y 1,5 mg de everolímús administrados cada 12 horas con la de azatioprina a dosis de 1-3 mg/kg al día, junto con Ciclosporina Neoral® y esteroides. La variable principal de eficacia compuesta fue la presencia de los siguientes eventos: muerte, pérdida del injerto, retrasplante, rechazo cardiaco  $\geq 3A$ , o rechazo con deterioro hemodinámico. Al año de seguimiento, un mayor número de pacientes (52,8%) en el grupo de azatioprina presentó algún evento de la variable primaria de valoración, frente al grupo de 3 mg (32,2%,  $p < 0,001$ ) y de 1,5 mg (41,6%,  $p < 0,02$ ) de everolímús. En el estudio con IVUS, al cabo de un año, el grupo de everolímús mostró mejor evolución que el de azatioprina, en términos de menor incremento del engrosamiento máximo de la íntima y de incidencia de EVI: 52,8% con azatioprina, 35,7% con 1,5 mg everolímús ( $p = 0,045$ ) y 30,4% con 3 mg de everolímús ( $p = 0,01$ ). Asimismo, se observó una reducción significativa de la infección por CMV, que fue de 7,7% con 1,5 mg de everolímús y 7,6% con 3,0 mg de everolímús, frente a 21,5% con azatioprina ( $p < 0,001$ ). No obstante, hubo una incidencia significativamente mayor de infección en el grupo de 3 mg de everolímús que en el de azatioprina. En ambos grupos de everolímús las concentraciones de creatinina fueron significativamente mayores que en el grupo de azatioprina. El everolímús fue bien tolerado en general, aunque hubo una mayor incidencia de trombocitopenia en el grupo de 3 mg y un aumento significativo de los niveles de colesterol y triglicéridos en ambos grupos de everolímús respecto a azatioprina. La eficacia del everolímús sobre la azatioprina se mantuvo a lo largo del tiempo. La diferencia significativa obtenida sobre la incidencia de rechazo agudo  $\geq 3A$  entre los grupos de everolímús y azatioprina obtenida al año se mantuvo

a los dos años (22,7% frente a 48,1%,  $p < 0,001$ ), lo que suponía una reducción del 52,8% en la incidencia de este grado de rechazo. A los dos años, la supervivencia fue superior en el grupo de 1,5 mg de everolimús (90%) respecto al de 3 mg (86,3%) y al de azatioprina (88,8%), aunque sin diferencias significativas. Este estudio viene a demostrar no sólo la eficacia en pacientes con trasplante cardíaco *de novo* en cuanto a supervivencia y protección frente al rechazo, sino una eficacia hasta ahora no igualada por ningún inmunosupresor en la prevención de la vasculopatía del injerto. Otro aspecto relevante es la reducción de la infección por CMV, que se ha asociado al desarrollo de la enfermedad vascular del injerto. Con todo lo comentado sobre este estudio con everolimús, se generan importantes expectativas y optimismo respecto de cómo la elección de la inmunosupresión de inicio mejora muy notablemente el pronóstico de los pacientes con trasplante de corazón.

Este efecto del everolimús sobre el desarrollo de la vasculopatía del injerto ha sido también corroborado por otro estudio, recientemente publicado, que muestra los resultados a dos años del uso de sirolimús en una asignación aleatoria (1:2) en 136 pacientes con trasplante cardíaco *de novo*, en el cual se comparaba el uso de 3 y 5 mg de sirolimús ( $n=92$ ) frente a azatioprina ( $n=44$ ) más ciclosporina y esteroides de base. A los seis meses, la proporción de pacientes con grado de rechazo agudo  $\geq 3A$  fue significativamente inferior en ambos grupos de sirolimús: 32,4% con 3 mg/d ( $p=0,027$ ) y 32,8% con 5 mg/d ( $p=0,013$ ) frente a 56,8% en el grupo de azatioprina. La supervivencia a los 12 meses fue comparable entre los tres grupos. El estudio con IVUS a los seis meses y a los dos años mostró una progresión significativamente mayor de la vasculopatía del injerto en el grupo de azatioprina que en el de sirolimús.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la mTOR son bien conocidos. Una complicación grave es la afectación pulmonar en forma de neumonitis intersticial. Entre los menos graves destacan la hiperlipidemia, con buena respuesta al uso de estatinas, los trastornos hematopoyéticos —especialmente trombocitopenia— y la diarrea.

En el seguimiento de los pacientes con trasplante cardíaco aparecen otras complicaciones importantes de difícil solución, ya que se relacionan con la terapia inmunosupresora que recibe el paciente trasplantado, y que suelen ser causa de gran morbimortalidad. Las más importantes son la nefrotoxicidad por inmunosupresores y las neoplasias.

La nefrotoxicidad, con algún grado de insuficiencia renal, afecta al 22% de los pacientes con trasplante de corazón, un 2% de éstos están en diálisis y un 0,4% han recibido un trasplante renal. Los inhibidores de la síntesis de calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) son en gran parte la causa de este grave problema. Por tanto, el planteamiento clínico debe incluir pautas de reducción o retirada de estos fármacos y la introducción de inhibidores de la mTOR (sirolimús o everolimús) asociados en ocasiones a otro inmunosupresor no nefrotóxico, como el mico-fenolato de mofetilo. En trasplante renal, se han presentado experiencias positivas con esta estrategia de retirada de los inhibidores de la síntesis de calcineurina. Las primeras experiencias con esta asociación en trasplante cardíaco que se han publicado son contradictorias y no clarifican si aporta un beneficio cierto. Posiblemente, el cambio haya sido demasiado tardío, con la lesión renal ya establecida y sin posibilidad de recuperación. Los últimos análisis del registro sobre el uso de sirolimús en España (RAPACOR), con 112 pacientes, muestran que, en los que se realizó tardíamente el cambio a sirolimús por insuficiencia renal, no se observó una mejora significativa del aclaramiento de creatinina (al inicio: 39 ml/min; a los 12 meses: 35,7). Habrá que definir a qué concentraciones de creatinina o de aclaramiento de creatinina hay que indicar el cambio a un inhibidor de la mTOR.

Las neoplasias se han convertido en la segunda causa de muerte a largo plazo en los pacientes con trasplante cardíaco. A los cinco años, un 8,8% de los pacientes presenta algún tipo de cáncer (un 53% de piel, un 35% de órganos sólidos y un 12% linfomas). El riesgo relativo de desarrollar un linfoma de tipo B es 300 veces mayor que en la población general. El diagnóstico precoz es lo más importante, ya que la mortalidad, a pesar del tratamiento drástico, es muy alta. Ésta se debe tanto al propio tumor como al rechazo agudo secundario a la obligada reducción de la inmunosupresión. Varios estudios han demostrado el efecto antineoplásico de los inhibidores de la mTOR, como sirolimús y everolimús. Otros trabajos experimentales han mostrado que es posible inhibir las células linfocitarias B transformadas por el virus EBV o controlar la proliferación de células linfomatosas inyectadas subcutáneamente en ratones. Basándose en estos datos, diversos centros de trasplante cardíaco cambian el tratamiento de los pacientes con neoplasias a inhibidores de la mTOR.

Finalmente, hay que señalar otro tipo de complicaciones, relativamente frecuentes, que alteran gravemente la calidad de vida de los pacientes trasplantados. Entre ellas están la neurotoxicidad y la patología ósea, como la osteoporosis. Ambas tienen también su origen en los fármacos inmunosupresores y, por tanto, su tratamiento debe incluir modificaciones en la terapia inmunosupresora. Los inhibidores de la mTOR no producen neurotoxicidad.

Podemos concluir de esta revisión que estos potentes fármacos antiproliferativos, como el everolímús y el sirolímús, reducen eficazmente la incidencia de rechazo agudo y ejercen un efecto protector respecto al desarrollo de vasculopatía del injerto y nefrotoxicidad tras el trasplante cardiaco. Si a todo ello se añade su posible acción antineoplásica y su aceptable perfil de efectos adversos, podemos afirmar que nos encontramos cerca de lo que podríamos definir como el inmunosupresor *ideal*. Lógicamente, antes de afirmar lo anterior, es preciso disponer de más datos científicos, especialmente a largo plazo. Habrá que definir, posiblemente, el perfil clínico de los pacientes que se pueden beneficiar de las diferentes pautas de inmunosupresión que podamos aplicar o, dicho de otra forma, hacer la terapia inmunosupresora *a medida* de cada paciente con objeto de reducir los riesgos inherentes al trasplante de corazón.

## ESTUDIO PROSPECTIVO DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN EL TRASPLANTE RENAL

**R. Marcén en representación del Forum Renal**

*Servicio de Nefrología Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.*

Las enfermedades cardiovasculares son muy frecuentes en la población general y su prevalencia aumenta con la edad. Además, en las sociedades occidentales son la primera causa de mortalidad. Según los datos referidos al año 2002, en España las enfermedades cardiovasculares ocasionaron el 34,1% de los fallecimientos, de los que el 42% se debieron a infarto de miocardio, el 20% a fallo cardíaco y el 38% a enfermedad cerebrovascular. En el paciente trasplantado las enfermedades cardiovasculares son más frecuentes que en la población general y, al igual que en ésta, son una causa importante de mortalidad en el enfermo que fallece con injerto funcionante. La reducción de esta mortalidad produciría una mejora de la supervivencia del paciente y del injerto. Es por tanto fundamental, al igual que en la población general, conocer en el receptor de un trasplante los factores de riesgo de sufrir alguna de estas complicaciones cardiovasculares con objeto de controlarlos y disminuir su incidencia. El objetivo del presente estudio fue determinar de forma prospectiva el riesgo cardiovascular de una población trasplantada.

### Enfermos y métodos

Se reclutaron prospectivamente para el estudio los receptores de trasplantes renales realizados en 14 hospitales españoles durante tres años, enero del 2000 a diciembre del 2002. En total se incluyeron 2752 trasplantes, que suponían más del 40% de los realizados en España en ese periodo. De éstos se descartaron 217 receptores con doble trasplante, por lo que restaban para el estudio 2530. Se recogieron datos de las características del receptor en el momento del trasplante, del donante, del trasplante y del régimen inmunosupresor, así como parámetros bioquímicos y de la situación del injerto y del enfermo, fundamentalmente complicaciones cardiovasculares entre los 6 y 12 meses. Se calculó el riesgo de enfermedad coronaria (no mortal o muerte por enfermedad coronaria) a 10 años y el riesgo de complicación cardiovascular mortal a 10 años. Para el cálculo del riesgo coronario a 10 años se utilizaron las tablas elaboradas según recomendación de The Second Joint European Societies Task Force, en las que, en función del sexo, consumo de tabaco, edad, tensión arterial sistólica y colesterol total, se determina el riesgo coronario, que viene expresado en cinco categorías: menor del 5%, 5%-10%, 10%-20%, 20%-40% y más del 40%. Hay tablas separadas para diabéticos y no diabéticos. Los individuos con riesgo coronario alto son aquellos con un riesgo calculado superior al 20% o que excedería el 20% si se proyecta, a la edad de 60 años. La estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular mortal se realizó según las recomendaciones del proyecto SCORE. El cálculo se realiza según las tablas en las que están contenidas las mismas variables que en el riesgo coronario. Las tablas clasifican a los enfermos en 7 categorías: menos del 1%, 1%, 2%, 3%-4%, 5%-9%, 10%-14% y más del 15%. Se consi-

dera riesgo alto cuando es superior al 5%. Se eligieron estas formas de cálculo de riesgo cardiovascular, en vez de otras como el índice Framingham, porque se han elaborado según datos obtenidos en población europea y porque no requieren los valores de colesterol HDL, parámetro que no se mide sistemáticamente en algunos hospitales.

## Resultados

De los 2530 enfermos que fueron trasplantados solamente de riñón en el periodo de reclutamiento, 1868 tenían el injerto funcionante a los 6 meses, no habían padecido ninguna enfermedad cardiovascular antes del trasplante, se disponía de todos los datos y fueron incluidos en el análisis de riesgo coronario. La edad media era de  $49 \pm 13,7$  años, el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La inmunosupresión inicial consistió fundamentalmente en ciclosporina con micofenolato de mofetilo y prednisona (CsA-MMF-Pred) y tacrolímús, micofenolato de mofetilo, prednisona (Tacro-MMF-Pred) en 448 y 1061 enfermos, respectivamente. El riesgo de padecer enfermedad coronaria a los 10 años en toda la población era  $<5\%$  en el 26,3% de los casos, entre 5%-10% en el 29,2% de los casos, del 10%-20% en el 32,3% de los casos, del 20%-40% en el 12% de los casos y por encima del 40% en el 0,1% de los casos. Los enfermos incluidos en las dos últimas categorías eran los de riesgo alto. El riesgo aumentaba en los diabéticos (diabéticos pretrasplante y diabéticos de novo) respecto de los no diabéticos: 14% frente a 30% tenían un riesgo  $<5\%$ , 25% frente a 30% estaban entre 5%-10%, 40,2% frente a 30,3% entre 10%-20% y 20,8% frente a 9,8% por encima del 20% ( $p < 0,000$ ). Según el tratamiento inmunosupresor, el riesgo era mayor en los enfermos en tratamiento con CsA-MMF-Pred que en el grupo de Tacro-MMF-Pred: 33,2% frente a 15,2% tenían un riesgo  $<5\%$ ; 31,8% frente a 23,2% estaban entre 5%-10%; 42,8% frente a 27,5% entre 10%-20% y 18,7% frente a 7,6% más del 20% ( $p < 0,000$ ). Estas diferencias se mantenían cuando se comparaban los enfermos según el régimen inmunosupresor y si padecían o no diabetes. Entre los no diabéticos, los pacientes en CsA-MMF-Pred tenían 2,92 veces más posibilidades de tener un riesgo estimado superior al 10% que los enfermos en Tacro-MMF-Pred. Entre los pacientes diabéticos, los enfermos con CsA-MMF-Pred tenían 3,75 veces más posibilidades de tener un riesgo estimado superior al 10% que los enfermos en Tacro-MMF-Pred. A los 12 meses, 50 pacientes (2,7%) habían presentado un evento coronario. Se observó una tendencia al aumento de la incidencia de coronariopatía en los enfermos con riesgo más alto: 2,2% para riesgo  $<10\%$ ; 2,8% para riesgo 10%-20% y 3,6% para riesgo  $>20\%$ , pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Para el estudio del riesgo cardiovascular mortal a 10 años se seleccionaron los pacientes con trasplante funcionante a seis meses sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa. En total se incluyeron 1680 enfermos. La distribución del riesgo cardiovascular mortal global a los 10 años fue la siguiente: el 56% tenían un riesgo  $<1\%$ ; el 18,1% del 1%; el 11,5% del 2%; el 8,5% del 3%-4%; el 5,3% del 5%-9% y el 0,5% mayor del 14%. Al igual que para el cálculo del riesgo coronario, los enfermos se dividieron en diabéticos y no diabéticos. El 39,5% de los pacientes diabéticos tenían un riesgo inferior al 1% de padecer una complicación cardiovascular mortal frente al 59,3% de los no diabéticos ( $p = 0,000$ ). Cuando los enfermos se clasificaron según el tratamiento inmunosupresor: el 65,2% de los pacientes en Tacro-MMF-Pred presentaban un riesgo  $<1\%$ , frente al 37,3% de los pacientes en CsA-MMF-Pred ( $p < 0,001$ ). Hasta la actualidad han fallecido 78 enfermos, 25 de ellos de enfermedad cardiovascular (34%): 16 entre 0 y 6 meses postrasplante, 3 entre 6 y 12 meses, y 6 después de los 12 meses.

## Conclusiones

1. En los enfermos no diabéticos, el 60% de la población tiene un riesgo coronario inferior al 10% a los 10 años y casi el 90% inferior al 20%. En los enfermos diabéticos estos porcentajes son del 40% y del 80%, respectivamente.
2. Los pacientes en tratamiento con ciclosporina tienen un riesgo coronario superior que los tratados con tacrolímús tanto en la población global como cuando se analizan por separado diabéticos y no diabéticos.

3. Los enfermos diabéticos tienen un riesgo de complicación cardiovascular mortal más alto que los no diabéticos.
4. Al igual que para el riesgo coronario, existe una relación entre tratamiento con CsA-MMF-Pred y un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares mortales.
5. No se puede descartar que las diferencias entre los dos grupos de tratamiento, tanto para el riesgo coronario como para el riesgo de complicación cardiovascular mortal, puedan estar determinadas por algún sesgo de selección en las poblaciones, puesto que no tenemos valoración inicial. Para confirmar estos resultados es necesario conocer la evolución del riesgo cardiovascular en función del tratamiento inmunosupresor.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

**A.J. Jardine**

*Western Infirmary, Glasgow, UK.*

Endothelial dysfunction and damage are systemic processes that are recognised to play a central role in the pathogenesis of hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease. There are two components: impaired production of the vasodilator-nitric function, and the release of endothelial cells and their components into the circulation. Overall, this leads to a procoagulant state and potentiates vasoconstriction. With the recognition that premature cardiovascular disease is the leading cause of graft failure, there is increasing interest in the underlying mechanisms. Renal failure is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation that is partly a consequence of elevated circulating levels of ADMA.

Endothelial dysfunction persists, although it is improved, after renal transplantation. The major determinants are renal impairment, steroids and calcineurin inhibitors. Statins appear to improve endothelial dysfunction, as does withdrawal of calcineurin inhibitors, although there is, as yet, no evidence that these strategies improve patient or graft survival. The situation in transplant recipients is complicated by the fact that endothelial dysfunction (within the graft vasculature) is probably a separate process that may contribute to chronic allograft nephropathy and to circulating levels of endothelial cells and their components, thus limiting the utility of these measurements as markers of cardiovascular risk.

## INITIAL IMMUNOSUPPRESSION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION: A REVIEW

**E. Varo**

*Abdominal Transplantation Unit, University Hospital of Santiago de Compostela and Medical School, Santiago de Compostela.*

### Introduction

Renal failure is a frequent complication in patients with chronic hepatopathy waiting for a liver transplant, especially in those patients with end-stage cirrhosis. It is also a relatively frequent complication in patients undergoing

liver transplant and this complicates patient management, particularly when renal substitutive treatment is required in the very critical postoperative period. Renal dysfunction related to the transplant procedure can occur in the pre- and perioperative transplant period, and in the immediate and long-term postoperative period, and its causes and considerations will be different. This review will focus on the management of immunosuppression in the liver transplant recipient who develops renal failure in the immediate postoperative period.

Acute renal failure is a well-known complication in the immediate postoperative period after hepatic transplant; its incidence ranges from 12-51% according to the different criteria used to define renal failure in different series. The cause of such renal failure is not usually single, but rather multifactorial. Global mortality of patients who develop acute renal failure after a liver transplant is very high, ranging from 44-50%. Faced with these poor results, it is undoubtedly important to design some general strategies to minimize the incidence of acute renal failure in the immediate postoperative period of the transplant recipient. Such strategies might include better donor selection, recipients with good renal function, avoiding as far as possible intraoperative hemodynamic instability, and avoiding or reducing the use of nephrotoxic drugs such as calcineurin inhibitors.

## Protocols for initial immunosuppression in recipients with renal failure

### *Low-dose calcineurin inhibitors*

In our center, we have performed a prospective pilot study for the treatment of acute renal failure during the first postoperative week after liver transplant. This study included 25 patients out of a total of 121 transplant recipients (21%) between January 1999 and June 2001. When acute renal failure was diagnosed (serum creatinine >2 mg/dl; creatinine clearance <50 ml/min and/or refractory oligoanuria despite correct intensive treatment), the tacrolimus dose was reduced (maintaining levels between 4-5 ng/ml), the steroid dose was maintained and two doses of basiliximab 20 mg were administered on day 0 (day of diagnosis) and on day 4 after the first dose. If there was refractory oligoanuria, continuous veno-venous hemofiltration dialysis technique was established early. Tacrolimus levels were increased progressively (up to 8-12 ng/ml) when creatinine was below 1.3 mg/dl and diuresis was efficient.

At 3 months of follow-up, the renal function of 20 patients (80%) had normalized. Improvement in renal function was observed above all on day 5 of basiliximab administration. Mean creatinine was less than 1.5 mg/dl at 3 months in this group. The incidence of acute rejection was 28%, and all responded to steroid bolus. Continuous veno-venous hemofiltration dialysis was necessary in six patients (24%). The mortality rate was 20% (five patients) due to multiorgan failure and severe infection. No adverse effects were observed due to the combined administration of tacrolimus and basiliximab.

### *Delayed introduction of calcineurin inhibitors*

Delayed introduction of calcineurin inhibitors using anti-CD25 with or without mycophenolate mofetil has recently been one of the regimes most used in the management of patients with acute pre- and posttransplant renal failure. The first experiences of delayed introduction of calcineurin inhibitors, using daclizumab in liver transplant patients without renal failure, were discouraging. Emre *et al.* evaluated the efficacy and safety of daclizumab in preventing acute rejection in 25 patients with renal function impairment after liver transplant. Patients with serum creatinine greater than 2 mg/dl underwent an immunosuppression protocol consisting in daclizumab 1 mg/kg, mycophenolate mofetil 2 g and steroids. Tacrolimus was initiated when renal function improved (improvement of >25% of the baseline creatinine values). The daclizumab group was compared with two historic groups also with renal failure, 56 patients treated with muromonab-CD3 (Orthoclone OKT<sup>®</sup>3) and 48 treated with low doses of tacrolimus. Renal function recovery was faster in the daclizumab-treated group, and tacrolimus was introduced on postoperative day 3.5. There was also a lower incidence of infections and fewer requirements for substitutive renal treatment in this group compared with the other two groups.



A new protocol of renal protection in liver transplantation with renal failure is ongoing in our center and its preliminary results were presented recently. The regimen consists of delaying the introduction of tacrolimus until post-operative day 5, and then introducing it at doses of 6-8 ng/ml, plus the use of two doses of daclizumab 1 mg/kg on day 0 and days 5-7 post-transplantation, decreasing steroids, and mycophenolate mofetil 2 g/day if the calcineurin inhibitors levels desired are not obtained after 1 week. The mycophenolate mofetil will be slowly tapered off in the first month when tacrolimus levels are appropriate and the renal function is considered normal. Twelve patients were included (serum creatinine >1.5 mg/dl and refractory oligoanuria). Four were previously treated with terlipressin due to hepatorenal syndrome and six required continuous veno-venous hemofiltration dialysis. Eleven (92%) of the 12 recovered their renal function and survived at 3 months. One patient died due to multiorgan failure, invasive pulmonary aspergillosis and poor graft function at 28 days. Acute rejection incidence was 25%, all sensitive to steroid bolus.

In a prospective, randomized, multicentered and open-labeled study in liver transplantation in patients without renal failure, Yoshida *et al.* evaluated the efficacy and safety of an induction protocol of 70 patients with daclizumab, mycophenolate mofetil 2 g/day, steroids and delayed introduction of tacrolimus (at days 4-6 days posttransplantation and levels of 4-8 ng/ml), comparing it with another group of 74 patients with tacrolimus from the onset (10-15 ng/ml), mycophenolate mofetil and steroid treatment. There was no significant difference in patient and graft survival rates. Acute rejection incidence was low in both groups (24%). Renal function during the first months, in terms of glomerular filtrate, was significantly greater in the group with delayed introduction of tacrolimus. Thus, delayed introduction of calcineurin inhibitors within the first post-transplantation week is safe if anti-CD25 and mycophenolate mofetil are used, does not result in greater incidence of acute rejection and has an initial beneficial effect on the renal function.

### *Induction without calcineurin inhibitors*

Regimens that are based on the combination of mycophenolate mofetil, sirolimus, steroids alone or in combination with anti-CD25, and without calcineurin inhibitors, are presently being tested in renal transplantation with relatively good results, although they are still at a preliminary stage. It has been demonstrated in kidney recipients that short- and long-term renal function improves, without significantly increasing acute rejection. Chang *et al.* published a small series of 12 hepatic transplants with acute renal failure, in which the introduction of calcineurin inhibitors was delayed until day 28 with the use of sirolimus. However, no patient was free of calcineurin inhibitor treatment, since the acute rejection incidence was 50%, although all but one were corticosteroid sensitive. The authors concluded that it would be interesting to perform a comparative study of this regime with a standard in liver transplant recipients with acute renal failure. However, all attempts to use regimes without calcineurin inhibitors and with sirolimus during the first 6 months post-transplantation have been affected as Wyeth issued a warning stating that they do not consider its use to be indicated in hepatic transplant since a greater incidence of arterial thrombosis has been detected with its use.

## **Conclusion**

Optimization of the use of calcineurin inhibitors, the main nephrotoxic substance, in the immediate post-operative period may have an important impact on decreasing renal failure incidence and allow for early recovery of the renal function in this period. Most protocols are based on the reduction or delayed introduction of calcineurin inhibitors, based on the use of mycophenolate mofetil with or without anti-CD25 (basiliximab/daclizumab). However, in the long-term, it remains unknown if the use of anti-CD25 and mycophenolate mofetil combinations has a negative effect on reinfection of hepatitis C virus recipients.

# ALTERNATIVAS A LOS ANTICALCINEURÍNICOS EN LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO

I. Bilbao, C. Dopazo, E. Castro, L. Pou y C. Margarit

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

El objetivo de esta ponencia es hacer un repaso de los principales efectos adversos derivados del uso crónico de los anticalcineurínicos (ACN), en el trasplante hepático y ofrecer alternativas actuales y futuras a estos fármacos.

## Introducción

Superada la fase de la puesta a punto de la técnica quirúrgica en la década de los ochenta, conjuntamente con el descubrimiento de inmunosupresores potentes como la Ciclosporina Neoral y el tacrolímús, se han conseguido supervivencias prolongadas para los pacientes trasplantados. Sin embargo, este fenómeno lleva implícito el uso crónico de los inmunosupresores, que, aunque excelentes, no están exentos de efectos adversos. De todos los fármacos existentes en la actualidad, los que son utilizados como inmunosupresores basales en casi todos los regímenes de tratamiento son la Ciclosporina Neoral y el tacrolímús. Ambos fármacos, aunque son moléculas diferentes, tienen el mismo mecanismo de acción. Son profármacos que se unen intracelularmente a la calcineurina y la calmodulina, inhibiendo la síntesis de IL2, de ahí que también se les conozca como *anticalcineurínicos*. Los principales efectos secundarios derivados del uso crónico de estos fármacos son bien conocidos. Por orden decreciente de importancia clínica tenemos: 1. la nefrotoxicidad; 2. la hipertensión arterial (HTA); 3. la diabetes mellitus (DM), y 4. la dislipemia, que aumentan 5. el riesgo y las complicaciones cardiovasculares; 6. la neurotoxicidad; 7. la toxicidad osteomuscular; 8. la recidiva de la enfermedad de base, sobre todo en lo que respecta al virus de la hepatitis C, y 9. la aparición de tumores de novo. Es fácil imaginar que la aparición de estos efectos adversos tiene un efecto negativo en la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes trasplantados.

## Efectos adversos: mecanismo de acción e incidencia

De todos los efectos adversos, el más importante es la nefrotoxicidad. Los anticalcineurínicos producen un desequilibrio entre la producción interna de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, a favor de las vasoconstrictoras, que a nivel del glomérulo renal produce isquemia y apoptosis celular. Este fenómeno es reversible si el fármaco es retirado. Sin embargo, su uso crónico comporta atrofia tubular, fibrosis túbulo-intersticial y glomeruloesclerosis, con el consiguiente fallo renal irreversible. Según el registro americano de trasplantes sólidos, con un total de 69.000 trasplantes, el 18% de los pacientes trasplantados de hígado durante la década de los noventa presenta insuficiencia renal crónica (IRC). Algunos autores han demostrado que, tras el trasplante hepático, el filtrado glomerular desciende un 30%-40% y que la IRC deriva en fallo renal irreversible y terminal hasta en el 7%-8% de los pacientes a los 15 años. En un estudio realizado en nuestro centro, sobre un total de 280 pacientes con supervivencia superior a un año y trasplantados en la década de los noventa, vemos que la incidencia de IRC (pacientes con creatinina superior a 1,5 mg/dl durante más de 6 meses), se mantiene según la edad, entre el 30% y el 40% de los pacientes vivos a lo largo del seguimiento. Así mismo, la necesidad de diálisis se mantiene entre un 2%-5%, dependiendo de la edad. Casi todos los estudios realizados para analizar los factores de riesgo de IRC, ponen de manifiesto como factor de riesgo universal las cifras de creatinina por encima de 1,5 mg/dl en el primer año tras el trasplante, lo que nos indica la importancia de este momento en la supervivencia posterior.

Otro efecto adverso, fuertemente relacionado con la IRC, es la hipertensión arterial (HTA), cuya incidencia posttrasplante alcanza hasta un 65%-85% de los pacientes. La HTA se produce por vasoconstricción de las arteriolas aferentes glomerulares, disminución de la filtración glomerular y disminución de la excreción de sodio. En el estu-

dio realizado en nuestro centro, la necesidad de tratamiento antihipertensivo alcanza al 50% de los pacientes vivos a los 5 años y entre el 80% y el 100% a los 10 años, según la edad.

La diabetes mellitus producida por los anticalcineurínicos se debe a diversos mecanismos de acción: disminuyen la síntesis y excreción de insulina, disminuyen el volumen de las células B pancreáticas y aumentan la resistencia periférica a la insulina. La edad avanzada, determinados rasgos genéticos (raza negra e hispana y determinados HLA), la obesidad y los esteroides son los principales factores de riesgo. En nuestra experiencia (4), la incidencia en el seguimiento es menor (20%-30%) que en el caso de la nefrotoxicidad y la HTA. Sin embargo, hemos observado que la incidencia declina a lo largo de los años en los pacientes ancianos, ya que probablemente actúa como un importante factor de comorbilidad que conduce a la muerte.

La dislipemia que producen los anticalcineurínicos parece deberse a un mecanismo competitivo con los receptores del colesterol LDL. En nuestra experiencia, la incidencia es mayor y más precoz en los pacientes ancianos. Es un factor de riesgo que también actúa como un importante factor de comorbilidad que contribuye a la muerte del paciente.

La neurotoxicidad de los anticalcineurínicos es bien conocida. Se les han atribuido diferentes mecanismos de acción: apoptosis de oligodendrocitos, aumento de la fracción libre del fármaco en presencia de la hipocolesterolemia propia de los hepatópatas terminales (son fármacos que circulan unidos a lípidos), alteración de la barrera hematoencefálica, una disminución del umbral convulsivo ante la hipomagnesemia propia de la nefrotoxicidad, un efecto tóxico directo de desmielinización, etc. Aunque el síntoma más frecuente es el temblor, están descritos casos graves como la mielinolisis central pontina, la leucoencefalopatía occipital y una dudosa predisposición a los accidentes vasculares cerebrales.

La toxicidad ósea se produce por un desequilibrio entre los mecanismos de formación y reabsorción ósea, que se traduce en osteoporosis, importante sobre todo en los pacientes ancianos.

Sabemos que el comportamiento y la evolución del virus C después del trasplante hepático es mucho más grave que en individuos no inmunosuprimidos. Además hay autores que dicen que esta evolución es más agresiva en los últimos años y, entre las muchas causas que se preconizan, está el uso de inmunosupresores cada vez más potentes.

Llegado a este punto, la pregunta que todos nos hacemos es “¿cuál sería el protocolo ideal de inmunosupresión?”. La respuesta, aunque sencilla, a la vista de la experiencia clínica, es todavía una utopía: se trataría de un inmunosupresor eficaz (incidencia de rechazo casi nula), sin efectos adversos y con capacidad de inducir tolerancia, de forma que fuera posible su retirada en un plazo corto de tiempo.

## Alternativas a los anticalcineurínicos

Afortunadamente, hoy en día contamos con dos grandes fármacos que pueden servir como alternativa a los anticalcineurínicos: el micofenolato de mofetilo (MMF) y la rapamicina. Ambos fármacos pueden administrarse solos, asociados a esteroides o asociados a dosis bajas de anticalcineurínicos. El mecanismo de acción de estos fármacos es bien distinto al de los anticalcineurínicos. Actúan inhibiendo la proliferación clonal de los linfocitos T activados. Las ventajas que nos ofrecen estos fármacos son bien conocidas.

El MMF no presenta ninguno de los efectos adversos propios de los anticalcineurínicos. No produce nefrotoxicidad, HTA, diabetes mellitus ni dislipemia. Hay incluso quien dice que tiene un efecto antiproliferativo y antiviral por un mecanismo de acción semejante a la ribavirina. Además hay autores que lo consideran el fármaco ideal en presencia de IRC, ya que las proteínas en sangre se encuentran disminuidas. Puesto que el MMF es un fármaco que circula unido a proteínas, en presencia de IRC, aumentaría la fracción libre del fármaco, potenciando su eficacia. Su principales efectos adversos son hematológicos (leucopenia, anemia y trombopenia) y gastrointestinales (diarrea).

La rapamicina es un fármaco potente en cuanto a eficacia, no ocasiona nefrotoxicidad, HTA ni diabetes, pero sí produce, y en gran medida, dislipemia. Algunos autores lo consideran el inmunosupresor ideal en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, ya que se le atribuye un cierto efecto antineoplásico y antiviral. Como efectos adversos propios, además de la dislipemia, se ha descrito toxicidad hematológica. Se le ha atribuido una mayor inci-

dencia de trombosis de la arteria hepática, por lo que no está recomendado en las primeras semanas del trasplante de hígado.

Otros fármacos, como el FK 778, han sido utilizados en estudios clínicos multicéntricos (fase III) y en el que nuestro centro tuvo oportunidad de participar. Es un derivado de la leflunomida, y aunque todavía no se han publicado los resultados de este estudio, no parece presentar nefrotoxicidad, HTA ni diabetes. Produce un cierto grado de dislipemia y entre los efectos adversos más importantes están los hematológicos, con disminución de las tres series hematológicas.

La experiencia publicada, utilizando MMF como alternativa a los anticalcineurínicos, es prometedora. Todos los trabajos coinciden en afirmar que el MMF es un buen fármaco para conseguir la resolución de efectos adversos como la nefrotoxicidad y, en menor medida, la HTA. Sin embargo, casi todos los autores opinan que la resolución de la nefrotoxicidad es casi total, cuando la conversión se realiza entre seis meses y un año después de aparecer el efecto adverso y la resolución es solo parcial cuando la conversión es más tardía. La tasa de rechazos publicada tras la conversión oscila entre 5% y 60%. Cabe destacar la experiencia negativa de Steward y cols. (16), que realizaron un estudio aleatorizado, en el que un brazo era convertido a MMF en monoterapia y el otro brazo continuaba con su inmunosupresión habitual. De los 5 pacientes convertidos a MMF, 3 perdieron el injerto tras la conversión, lo que obligó a parar el estudio. La tasa de efectos adversos atribuibles al MMF oscila entre 10% y 55%, aunque la mayoría fueron poco relevantes desde el punto de vista clínico.

En un estudio realizado en nuestro centro, sobre un total de 323 pacientes trasplantados en la década de los noventa con una supervivencia superior a un año, fueron convertidos total o parcialmente a MMF 56 pacientes (17,3%). El tiempo medio entre la aparición del efecto adverso y la conversión fue de 39 meses y el seguimiento postconversión fue de 25 meses. Pudimos observar que el grupo convertido solo a MMF (N=24) presentaba una IRC mucho más grave, que el grupo convertido a MMF y dosis bajas de anticalcineurínicos (N=32). Analizando la función renal por las cifras de urea, creatinina y por el acalaramiento de creatinina según el método calculado de Cockcroft-Gault, observamos que la mejoría de la función renal se producía sobre todo en los tres primeros meses postconversión y, aunque después la mejoría se mantenía en el tiempo, no progresaba de forma significativa en el seguimiento. Solo el grupo convertido a MMF y dosis bajas de anticalcineurínicos mostraba tendencia a mejorar también en el seguimiento, probablemente porque la IRC era menos grave antes de la conversión. Esto indica que la conversión, para que sea eficaz, mantenida y progresiva, debe llevarse a cabo antes de que el deterioro sea importante, realizando en primer lugar la conversión a MMF y dosis bajas de anticalcineurínicos y, en un segundo tiempo, a MMF en monoterapia para tratar de progresar la mejoría. La tasa de rechazos fue de 19,6% con dos rechazos graves en el grupo convertido a MMF, uno de ellos con pérdida del injerto y muerte del paciente, aunque también influyó el hecho de que se tratara de un paciente mal cumplidor.

La experiencia publicada utilizando rapamicina como alternativa a los anticalcineurínicos, demuestra que también es útil para reducir la IRC de los pacientes trasplantados hepáticos estables. Además es un fármaco más potente que el MMF, ya que la incidencia de rechazos tras la conversión es casi inexistente. Sin embargo, tanto por los trabajos publicados como en nuestra experiencia, hemos observado una incidencia de efectos adversos alrededor del 30%, siendo algunos de ellos muy relevantes clínicamente (neumonías y procesos sépticos). Flechner (23) ha utilizado con éxito una pauta de MMF, rapamicina y esteroides en pacientes trasplantados renales, tanto como terapia inicial como de mantenimiento.

¿Qué nos ofrece el futuro? El futuro inmediato nos ofrece fármacos como Myfortic® (micofenolato sódico), Certican® (everolimús) y el FK 506 MR4, que son moléculas ya conocidas. Si bien es cierto que la optimización de una molécula contribuye a disminuir sus efectos adversos, estos fármacos distan bastante de ser la futura alternativa a los anticalcineurínicos. Aunque aún no han sido publicados los resultados del estudio de fase III multicéntrico usando FK 778 en el postrasplante inmediato, puede que este fármaco pase a ocupar un lugar parecido al MMF y la rapamicina en pacientes estables con efectos adversos secundarios a los anticalcineurínicos. El futuro determinará si el FTY720 (fase III), la P-selectina, las citocinas anti IL-15 que producen tolerancia, el ISA 247 (un nuevo anticalcineurínico), el rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20), las nuevas inmunoglobulinas de segunda generación que actúan sobre las vías coestimuladoras (utilizadas conjuntamente con MMF, ST y anticuerpos anti CD25 o unidas a rapamicina), etc., aunque estén indicadas en el postrasplante inmediato, pueden retardar o incluso evitar la utilización de anticalcineurínicos.

## Conclusión

Hasta la fecha no existe una alternativa a los anticalcineurínicos, con el mismo perfil de eficacia y un perfil superior de seguridad.

Los dos fármacos utilizados con éxito por la mayoría de autores como alternativa a los anticalcineurínicos en pacientes trasplantados hepáticos estables que no toleran estos últimos son el MMF y la rapamicina.

Cuando, tras el trasplante hepático, aparecen efectos adversos derivados del uso crónico de anticalcineurínicos, recomendamos disminuir las dosis de éstos lo más pronto posible y añadir MMF o rapamicina. Si a pesar de este primer paso, el efecto adverso persiste y la función hepática permanece estable, recomendamos la conversión total a MMF o rapamicina, con un seguimiento estrecho de la función hepática de ese paciente.

## HCV AND IMMUNOSUPPRESSION: LESSON LEARNED FROM THE OBSERVATION OF THE POSITIVE IMPACT OF COMPLETE WEANING OFF IMMUNOSUPPRESSION ON THE “NATURAL” HISTORY OF HEPATITIS C VIRUS RECURRENCE IN LIVER GRAFTS

**G. Tisone**

*Tor Vergata University of Rome, S. Eugenio Hospital, Rome, Italy.*

### Introduction

The course of hepatitis C virus (HCV) recurrence in grafts has worsened in recent years. Stronger immunosuppression currently adopted worldwide has been advocated as one of the main factors responsible. As tolerance has already been obtained in humans, we hypothesized that complete withdrawal of immunosuppression in HCV liver transplant patients might positively impact on progression of disease recurrence.

### Patients and methods

Complete weaning off immunosuppression was attempted in 34 patients (25 male, nine female; mean age  $62 \pm 6.4$  years), all under cyclosporine A monotherapy at the time of enrolment. Mean follow-up from transplantation was 63.5 months. The primary endpoint of the study was the impact of drug withdrawal on HCV disease progression. The secondary endpoint was the identification of factors predictive of tolerance.

### Results

Immunosuppression was completely and steadily withdrawn in eight patients (23.4%), whereas 15 patients rejected the graft within 0-45 months of complete withdrawal. The remaining 11 patients rejected the graft during the tapering off process. After a mean follow-up of 40.1 months, tolerant patients showed stabilization of liver fibrosis ( $p < 0.002$ ), a lower necro-inflammatory score ( $p < 0.02$ ) and quasi-normal liver function tests ( $p < 0.001$ ). We iden-

tified the following positive predictive factors for achievement of a state of tolerance: steroid-free immunosuppression; ribavirin treatment; low cyclosporine A blood trough levels during the first postoperative week; and a high baseline initial fibrosis score.

## Conclusions

Reconstitution of a state of immune-competence in the host improves the natural history of HCV recurrence in the graft.

# TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

**J.M. Miró**

*Hospital Clínic – IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona.*

El trasplante de órgano sólido puede ser la única alternativa terapéutica en ciertos pacientes con infección por VIH. La experiencia acumulada en América del Norte y Europa en los últimos cinco años indica que la supervivencia a los tres años del trasplante de órgano sólido (hepático y renal) es similar a la de los pacientes VIH negativos, por lo que la infección por VIH no debe ser una contraindicación para el trasplante. Los criterios consensuados para seleccionar a los pacientes VIH+ con indicación de trasplante de órgano sólido en España son: no haber tenido infecciones oportunistas (a excepción de la tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), tener una cifra de linfocitos CD4 mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> (o 100 células/mm<sup>3</sup> en el caso del trasplante hepático) y una carga viral del VIH indetectable o suprimible con tratamiento antirretroviral. También se exige una abstinencia del consumo de heroína y cocaína de dos años de duración, pudiendo estar el paciente en programa de metadona. Los principales problemas del periodo postrasplante son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los antirretrovirales y los inmunosupresores y la recidiva de la infección por el VHC, que es una de las principales causas de mortalidad tras el trasplante hepático. La experiencia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es aún escasa en esta población. En España, hasta diciembre de 2004 se han efectuado 33 trasplantes hepáticos en 32 pacientes. Cuatro casos (12,5%) han fallecido tras una mediana de seguimiento de 12 meses (1-36). En dos casos el fallecimiento se debió a la reinfección por el VHC y en otros dos a complicaciones postoperatorias. Con respecto al trasplante de riñón, se han realizado tres trasplantes renales en pacientes infectados por el VIH y todos están vivos y con buena función del injerto.

## Referencias

- Miró, J.M., Montejo, M., Rufi, G. y cols. *Trasplante hepático en pacientes con una infección por el VIH: Una realidad en el 2004*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 529-538.
- Miró, J.M., Torre-Cisneros, J., Moreno, A. y cols. *Documento de Consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre el trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por VIH en España*. Accesible en: <http://www.gesidaseimc.com/> [Consulta: 10 de enero de 2005].

# SIGNIFICANCE OF DONOR-SPECIFIC ANTIBODIES IN ACUTE REJECTION

**H.E. Feucht**

*Department of Organ Transplantation/Nephrology, Fachklinik Bad Heilbrunn, Germany.*

## Introduction

Historically, rejection of a transplanted organ has been attributed to cell-mediated immunity, because histopathological examination readily detected infiltrating lymphocytes in graft interstitium or blood vessels. The components of humoral immunity, *i.e.*, antibodies and complement factors, were not found with conventional techniques. The overwhelming concept of cell-mediated immunity in transplant rejection was further supported by the relative success of anti-T-cell directed therapy. Significant advances in the diagnosis and treatment of antibody-mediated rejections have now led to the renaissance of humoral immunity in organ transplantation (1, 2).

Few studies in the past have addressed the possible role of humoral alloreactivity in transplantation, but they consistently have led to significant clinical improvements. By introducing the cross-match test and the test for panel-reactive antibodies (PRA), hyperacute rejection of transplanted organs could subsequently be avoided, and recipients with a high immunological risk could be identified on the waiting list (1). It also appeared that transplant rejections in the presence of circulating alloantibodies had worse outcomes than rejections without antibodies and would require other forms of treatment. The precise role of alloantibodies could not be defined, because antibodies were absent in histological tissue specimens. Thus, it was not clear whether preformed/circulating alloantibodies indicated an enhanced immunological reactivity of the recipient, or whether they could act directly in the graft.

## Detection/diagnosis of antibody-mediated graft rejections

### *In vivo*

The recent introduction of the C4d test in the work-up of transplant biopsies could solve this problem (3). Antibodies against endothelial antigens such as HLA, and most complement components are rapidly removed from the graft endothelium and escape detection by conventional immunohistological techniques. In contrast, complement factor C4d (and C3d), exposing a covalent thioester-bond upon activation, resists rapid elimination and represents a durable marker of antibody-induced classical complement activation also in blood vessels (4). Since capillary C4d can appear and disappear at any time posttransplantation, it is necessary to test every biopsy.

C4d in grafts can be detected by several techniques including indirect immunofluorescence and immunoperoxidase staining of cryostat and paraffin slides. Using these methods, the contribution of the humoral limb in acute and chronic transplant rejections was demonstrated in about 30% of all cases. Several studies have confirmed that renal grafts with capillary C4d have lower survival rates than grafts without C4d. In two studies, C4d was the strongest independent predictor of subsequent graft loss (3).

### *In vitro*

The serological assessment of circulating alloantibodies has similarly been improved significantly in recent years. Starting out with cytotoxicity assays of low sensitivity and specificity performed with lymphocyte preparations, flow cytometry methods and enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) techniques subsequently evolved. Mean-

while, detection of alloantibodies reacting with purified single HLA antigens is possible (5). With these new technologies, it seems that antibodies against HLA class I and II determinants are equally involved in humoral rejections.

However, the results obtained by *in vitro* tests are not always concordant with the *in vivo* C4d test. Capillary C4d in a graft can be found in the absence of circulating donor-specific antibodies and *vice versa*. These discrepancies are best explained at present by absorption of alloantibodies in the graft, and by the diversity of the antigens expressed on lymphocytes/HLA molecules *in vitro* and on endothelial cells *in vivo* (3).

Due to the efforts of the pathology departments in Harvard, Basel and Vienna, the diagnostic criteria for antibody-mediated rejection of renal grafts are now securely based on an addendum to the commonly used Banff classification (6). It is worth noting that antibody-mediated rejection can occur without signs of cellular rejection. A comprehensive analysis of antibody-mediated rejection was also the aim of a recent consensus conference held in the USA (7). Apart from kidneys, humoral rejection can also affect other transplants such as hearts, lungs and livers (8), but standardized criteria in these settings are still awaited.

## Pathogenesis/pathophysiology of antibody-mediated rejection

It is now firmly established that capillary deposition of C4d is caused by donor-specific antibodies, either preformed or produced *de novo*. Antigens include HLA-determinants, blood group antigens, MHC class I-related chain A (MICA), and possibly others (2). Ischemia could be ruled out as a possible cause of C4d deposition, but prolonged hypothermia has been shown to promote humoral rejection in experimental renal transplantation (9). In cardiac transplantation, the use of antithymocyte globulin was also associated with capillary C4d (10). An intriguing question is whether B-cells infiltrating renal grafts, as revealed by the DNA microarray technology (11), might contribute to the development of humoral rejection.

### *Consequences of antibody-binding*

The leading pathogenic pathway resulting in graft dysfunction has not yet been defined. Transient antibody deposition can activate the complement system and also induce cell-mediated cytotoxic reactions (4). Complement activation may destroy or activate endothelial cells, recruit polymorphs/monocytes and activate the coagulation system. Experimental studies suggest that strict control of complement and coagulation cascades may also result in accommodation (12). However, in most cases antibody-mediated rejection will promote vascular injury and graft vasculopathy.

## Perspectives

Currently used potent immunosuppression has led to an overall decrease in the incidence of humoral rejection. However, there are still patient subgroups carrying an increased risk. These are pre-sensitized patients, patients included in tolerance and desensitization protocols and, importantly, patients with impending chronic graft failure (13). Serial assessment of humoral alloreactivity in the posttransplantation period can also identify patients at risk and is mandatory now for the selection of appropriate, individualized therapy.

## References

1. Terasaki, P.I. *Humoral theory of transplantation*. Am J Transplant 2003; 3: 665.
2. Vongwiwatana, A., Tasanarong, A., Hidalgo, L.G., Halloran, P.F. *The role of B cells and alloantibody in the host response to human organ allografts*. Immunol Rev 2003; 196: 197.



3. Feucht, H.E. *Complement C4d in graft capillaries – the missing link in the recognition of humoral alloreactivity.* Am J Transplant 2003; 3: 646.
4. Feucht, H.E., Opelz, G. *The humoral immune response towards HLA class II determinants in renal transplantation.* Kidney Int 1996; 50: 1464.
5. Bray, R.A., Nickerson, P.W., Kerman, R.H., Gebel, H.M. *Evolution of HLA antibody detection.* Immunol Res 2004; 29: 41.
6. Racusen, L.C., Colvin, R.B., Solez, K. et al. *Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff '97 classification of renal allograft rejection.* Am J Transplant 2003; 3: 708.
7. Takemoto, S.K., Zeevi, A., Feng, S. et al. *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation.* Am J Transplant 2004; 4: 1033.
8. Michaels, P.J., Fishbein, M.C., Colvin, R.B. *Humoral rejection of human organ transplants.* Springer Semin Immunopathol 2003; 25: 119.
9. Gilligan, B.J., Woo, H.M., Kosieradzki, M. et al. *Prolonged hypothermia causes primary nonfunction in preserved canine renal allografts due to humoral rejection.* Am J Transplant 2004; 4: 1266.
10. Baldwin III, W.M., Armstrong, L.P., Samaniego-Picota, M. et al. *Antithymocyte globulin is associated with complement deposition in cardiac transplant biopsies.* Human Immunology 2004; 65: 1273.
11. Sarwal, M., Chua, M.S., Kambham, N. et al. *Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling.* N Engl J Med 2003; 349: 125.
12. Williams, J.M., Holzknicht, Z.E., Plummer, T.B. et al. *Acute vascular rejection and accommodation: Divergent outcomes of the humoral response to organ transplantation.* Transplantation 2004; 78: 1471.
13. Terasaki, P.I., Ozawa, M. *Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: A prospective trial.* Am J Transplant 2004; 4: 468.

## RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF ACUTE HUMORAL REJECTION

**M. Pascual**

*Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and Faculty of Biology and Medicine, Lausanne, Switzerland.*

In the early 1990s, Halloran *et al.* suggested that acute renal allograft rejection associated with the development of de novo donor-specific alloantibody (DSA) was a defined clinico-pathological entity with a poor prognosis, and they postulated that the complement-neutrophil pathway was probably the major mechanism of antibody injury.

Studies by Feucht *et al.* and Collins *et al.* in the last 10 years have demonstrated that peritubular capillary complement C4d deposition is indeed diagnostic of acute humoral rejection in kidney allografts. In organ transplantation, the fragment C4d is generated during antibody-mediated activation of the classical pathway of complement. Notably, a strong association has been shown between capillary C4d deposits in renal allograft biopsies and donor-specific anti-HLA class I and/or class II alloantibodies in recipient sera. Moreover, C4d appears to be a valuable prognostic marker of graft survival. These observations have led to an update of the histopathological Banff '97 classification of renal allograft rejection and the integration of C4d immunostaining into its diagnostic criteria, so that allograft rejection is now subdivided into antibody-mediated rejection (humoral rejection) and acute/active cellular rejection. Importantly, new therapeutic strategies to remove antidonor alloantibodies from recipient's serum in order to improve the prognosis of acute humoral rejection have been developed.

Because acute antibody-mediated rejection (acute humoral rejection) presents most of the time as severe allograft dysfunction, its prompt diagnosis and optimal treatment by the clinical team are essential. Indeed, the prognosis of renal allografts demonstrating capillary C4d deposition has been found to be significantly worse than that

of allografts without evidence of C4d. By systematically analyzing capillary C4d deposition in renal allograft biopsies and correlating the results with DSA detection in serum, it has been estimated that the overall incidence of acute humoral rejection is 3-10%, *i.e.*, approximately 20-30% of all acute rejection episodes have a humoral component.

Acute humoral rejection most frequently occurs in sensitized patients or in those with a history of previously failed allograft(s). Most antibodies are directed against HLA antigens. It should be emphasized that HLA class II-reactive antibodies are not always detected in conventional microtoxicity assays using panel cells, but they may require more refined techniques, *i.e.*, flow cytometric cross-matching and/or detection of anti-HLA antibodies using HLA antigen-coated fluorescent microparticles. Recent studies have shown that donor-specific anti-HLA class I and class II alloantibodies detected by sensitive methods before transplantation, even when present at low-levels, can be associated with the occurrence of severe acute humoral rejection post transplant. Therefore, an early biopsy post transplant showing diffuse C4d positive staining associated with suggestive morphological features of acute antibody-mediated rejection, even in the absence of detectable anti-HLA antibody in serum, can be diagnostic of acute humoral rejection. It is also of interest to mention that non-HLA endothelial antigens have also been implicated in some acute humoral rejection episodes, although this is probably very rare.

As demonstrated by Pascual *et al.* in the mid-1990s, identification of an antibody-mediated component in an acute rejection episode is very important clinically, as removal of DSA by plasmapheresis with effective suppression of alloantibody production and rejection reversal is possible. In recent years, similar therapeutic strategies including combinations of plasmapheresis (or immunoadsorption), mycophenolate mofetil, tacrolimus and/or intravenous immunoglobulins, have been employed by various groups to treat severe refractory acute humoral rejection, that is acute humoral rejection resistant to both steroid and antilymphocyte therapy. Anti-CD20 mAb therapy aimed at depleting B cells and suppressing antibody production has also been used for rescue therapy in some cases, but this approach remains to be further investigated. Interestingly, plasmapheresis and/or intravenous immunoglobulins were also used by Montgomery *et al.* to desensitize patients in anticipation of living or cadaveric renal transplantation. Such strategies were successful in enabling allograft in a number of individuals who were highly sensitized and had a positive cross-match against their potential living donor, or who had been waiting for prolonged periods of time for a suitable cadaveric donor organ.

Finally, recent data suggest that chronic renal allograft rejection might also be monitored by the detection of C4d in biopsies. Capillary C4d deposition correlates with the typical lesions of chronic rejection. Moreover, similarly to acute humoral rejection, a correlation has been shown between biopsy C4d deposits and antidonor alloantibodies in patient serum. Therefore, the presence of capillary C4d reflects an active humoral immune reaction. The efficacy of newer immunosuppressants such as tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus (used alone or in combination) in controlling antidonor humoral responses in patients with chronic allograft dysfunction remains to be determined in controlled clinical trials. To date, most data indicate that the combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil, if tolerated without side-effects, can effectively suppress antidonor antibody production in recipients with acute or chronic rejection, thereby providing a basis for further investigation of new means to modulate the humoral limb of the immune response in humans.

## Recommended reading

- Baid, S., Saidman, S.L., Tolkoff-Rubin, N. et al. *Managing the highly sensitized transplant recipient and B cell tolerance.* Curr Op Immunol 2001; 13: 577-581.
- Collins, A.B., Schneeberger, E., Pascual, M. et al. *Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries.* J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2208-2214.
- Crespo, M., Delmonico, F., Saidman, S. et al. *Acute humoral rejection in kidney transplantation.* Graft 2000; 3: 12-17.
- Crespo, M., Pascual, M., Tolkoff-Rubin, N. et al. *Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics.* Transplantation 2001; 71: 652-658.
- Feucht, H.E., Schneeberger, H., Hillebrand, G. et al. *Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss.* Kidney Int 1993; 43: 1333-1338.

- Halloran, P.F., Wadgymar, A., Ritchie, S., Falk, J., Solez, K., Srinivasa, N.S. *The significance of anti-class I antibody response. Clinical and pathologic features of anti-class I mediated rejection.* Transplantation 1990; 49: 85-91.
- Montgomery, R.A., Zachary, A.A., Racusen, L.C. et al. *Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match positive recipients.* Transplantation 2000; 70: 887-895.
- Pascual, M., Saidman, S., Tolkoff-Rubin, N. et al. *Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation.* Transplantation 1998; 66: 1460-1464.
- Regele, H., Böhmig, G.A., Habicht, A. et al. *Capillary deposition of complement split product C4d in renal allograft is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: A contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection.* J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2371-2380.
- Rocha, P.N., Butterly, D.W., Greenberg, A. et al. *Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection.* Transplantation 2003; 75: 1490-1495.
- Theruvath, T.P., Saidman, S.L., Mauiyyedi, S. et al. *Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection.* Transplantation 2001; 72: 77-83.
- Watschinger, B., Pascual, M. *Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection.* J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2420-2423.

## CYTOTOXIC EFFECTORS OF ACUTE REJECTION

**C. Süsal, C. Dyer and S. Pelzl**

*Department of Transplantation Immunology, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Germany.*

Early acute rejection episodes of renal allografts not successfully treated with immunosuppressive therapy are associated with increased risk of chronic rejection and inferior graft outcome. Although advances in immunosuppressive protocols have significantly reduced its incidence, acute rejection still represents a major problem in kidney transplantation and it most frequently occurs in outpatients several weeks after transplantation. The noninvasive diagnosis of acute rejection by immunological methods has been a frustrating field in recent decades, and so invasive biopsy remains the gold standard. An increasing number of centers are now performing protocol biopsies in order to recognize the “subclinical” forms of acute rejection that are not associated with clinical symptoms or a creatinine increase. Furthermore, C4d detection is included for the detection of humoral components of acute rejection. Thus, the number of biopsies performed is increasing, and there is an urgent need for a monitoring method that is less invasive than the surveillance biopsy.

With the availability of new technologies such as gene expression measurement, in recent years our group and others have been concentrating efforts on the characterization and detection of key molecular correlates of acute rejection that may be useful for diagnosing and, preferably, for predicting acute rejection before tissue damage has occurred. Analysis of gene expression during the early posttransplantation period provides insights into the *in vivo* activity of the immune system in response to transplantation. However, selection of the correlates presupposes knowledge of events during acute rejection and when and where they occur, *e.g.*, in which compartments of the immune system they are measurable.

### Acute rejection-related immune events

Acute rejection occurs when immune suppression is insufficient to restrict the immune response against major histocompatibility complex (MHC) and minor alloantigens present in graft tissue, resulting in cytotoxic lysis of

endothelium and parenchymal cells, *i.e.*, renal tubules in kidney transplants, of the graft. Prior to the cytotoxic damage, first the innate and then the acquired immune system of the host is activated.

Two exceptions to this are hyperacute and accelerated humoral acute rejection. These processes are mediated by preformed donor-specific antibodies, which are overlooked due to the low sensitivity of crossmatching and antibody detection techniques. Dependent on the amount and subtype, these antibodies promptly bind to the graft, activate complement, cause damage to the endothelial cells of the vasculature, lead to platelet activation, clotting, and ultimately to the blockage of blood supply, resulting in severe damage or loss of the graft. More commonly following transplantation, immune cells from both the innate (mostly macrophages) and acquired immune system survey the foreign tissue for alloantigen.

## Innate immune response

The very early phase of this complex recognition process is predominated by events initiated by innate immunity, predominantly by macrophages. Ischemic injury can increase the number of expressed alloantigens and promote the entry of surveillance cells into the graft, increasing the potential for an initial, mostly innate, immune response. Chemokines and cell adhesion play essential roles in this phase and enhance and facilitate the immune surveillance of the graft. An efficient immune suppression is essential here to inhibit a subsequent T cell activation. If the applied immune suppression is insufficient, antigen is presented to the recognition mechanisms of the acquired immune system to specific alloimmune T cells.

## Acquired immune response

The acquired immune response during acute rejection proceeds through three different stages: i) recognition of alloantigens by naïve host T cells either directly on donor antigen-presenting cells (APCs) or indirectly on host APCs; ii) activation and expansion of alloreactive T cells; and iii) the effector phase which leads to tissue destruction by cytotoxic lysis of graft cells mediated by CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells, monocytes, eosinophils, natural killer (NK) cells and alloantibodies.

## Cytotoxic mediators of acute rejection

Lysis of graft cells is mediated in the case of T cells by apoptosis, in which CD8<sup>+</sup> T cells prefer the perforin/granzyme pathway, and CD4<sup>+</sup> T cells, which lack the cytotoxic granules, use the Fas/FasL pathway. Both pathways lead to caspase activation and DNA fragmentation. Moreover, CD4<sup>+</sup> T cells can induce the activation of alloreactive B cells via CD40/CD40L interaction and transform B cells to plasma cells. Plasma cells produce alloreactive antibodies, which, upon binding to foreign graft cells, can induce complement activation and cell lysis either by generation of the membrane-attack complex or by crosslinking the Fc receptors on NK cells, leading to a phenomenon called antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC). Cell lysis by NK cells is mediated through the perforin/granzyme pathway. Because NK cells also possess receptors for the complement component C3b, they can also be triggered through complement activation. Macrophages receive help from CD4-derived interferon (IFN)- $\alpha$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\gamma$  production. This mainly occurs during the delayed type hypersensitivity process – delayed because it needs antibodies to be mediated – and macrophages infiltrate the allograft, killing their targets, together with neutrophils and T cells, through the release of cytotoxic effector molecules, such as nitric oxide (NO) and TNF- $\alpha$ . This causes increased vascular permeability and the typical tissue swelling. In the case of an isolated MHC class II disparity between the donor and recipient, eosinophils receive help from Th2-type CD4<sup>+</sup> T cells through the cytokines interleukin (IL)-5 (differentiation and proliferation), IL-4 and IL-13 (upregulation of eosinophil-specific adhesion molecule VCAM-1 and eosinophil-specific chemoattractant eotaxin), primed during

direct and indirect recognition. Granula in eosinophils contain cytotoxic effector molecules, such as major basic protein, eosinophil peroxidase (being the most toxic molecule), and the two ribonuclease molecules (eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein), and may lead to generation of superoxides.

## Gene expression measurements

Presently, considerable efforts are made to determine the specific gene expression profiles associated with acute rejection using micro-array technology and semi-quantitative or quantitative real time polymerase chain reaction (PCR). It is hoped that these profiles can be used to distinguish patients with an ongoing or even impending acute rejection from those with an uncomplicated course or acute tubular necrosis. Currently, serum creatinine measurement is the only reliable noninvasive method for discerning acute rejection. However, a creatinine increase is indicative of damage which has already occurred, and furthermore, may also have causes other than acute rejection. Analysis of gene expression in either blood or urine may detect acute rejection more quickly, thus providing an opportunity for less dramatic treatment, without the inherent threat to the graft of biopsy.

## Time course and localization of acute rejection-associated events

It may be possible to measure changes in gene expression associated with immune system activation or with graft cell damage. To better understand gene candidates which may be indicative of rejection, the progression of events occurring throughout the process of rejection might be considered: the migration and maturation of APCs following antigen uptake; the production of activating cytokines and chemokines upon antigen recognition; T cell activation through expression of costimulatory molecules; proliferation and activation of effector T cells; and changes in cell metabolism associated with an immune attack. Also, within this context, it might be useful to consider when and where these events occur in order to design a diagnostic approach which avoids the need for invasive biopsy. Of particular relevance to the measuring of these changes is whether the immune response is initiated in the graft or in the lymph node.

In the case of direct recognition of foreign antigen, there is significant evidence from experimental models in animals which lack secondary lymph organs to suggest that activation following direct presentation occurs primarily, possibly exclusively, in the graft. In an animal model of direct presentation, it has been shown that activated T cells are found only in the graft during rejection and only subsequently in the lymph nodes. This would imply that samples from the biopsy would indicate variation, while peripheral blood or urine samples would prove less useful. It has been suggested that the currently applied immunosuppressive therapy is significantly more effective against this pathway of activation.

In contrast to direct presentation, several events occur in the periphery providing the potential for useful measurement of acute rejection-related parameters. Following antigen uptake, dendritic cells (DCs) undergo maturation and migration to the lymph node. There are several candidates indicative of DC maturation, some of which have already been associated with clinical rejection, including MHC class I and II, CD11c,  $\beta_2$ -microglobulin, CD28 and CD152.

T cell activation in response to APC presentation would involve the upregulation of a range of cytokines, costimulatory molecules, cell signaling pathways, and cell cycle regulators associated with proliferation. However, these events occur primarily within the lymph node, making sample collection intrusive and unorthodox.

Some residual cytokine expression might be expected in the peripheral blood. The primary candidates for a Th1-type response are IL-2 and IFN- $\gamma$ . However, these cytokines have so far not been found in the peripheral blood and only sometimes in biopsy samples. The typical explanation for this is that these genes are expressed transiently during activation, and rapidly switched off during migration. Other cytokines and chemokines, such as IL-10 and RANTES, have been found to be differentially expressed in biopsy samples, but not in peripheral blood. Our group has demonstrated the use of IL-18 as a marker for rejection in peripheral blood samples. This cytokine may be the exception due to its broad range of functions and cell types by which it can be expressed.

Subsequent to indirect presentation and activation in the lymph node, cell signaling molecules, activation markers, cytokines, cytotoxic effector molecules and receptors may continue to be expressed as cells which produce the traffic of these molecules via the peripheral blood to the graft. Similarly, some of these cells may be present in small quantities in urine. Some of these markers have already been shown to be detectable and indicative of acute rejection.

Cell signaling molecules are a potential indicator of overall immune system activation. Allograft rejection has been shown to involve the MAP kinase, Jak/Stat, and IL-2 signaling pathways. Array technology has been useful in identifying several candidates within these pathways, most notably nuclear factor (NF) $\kappa$ B-1, and signaling molecules associated with cellular proliferation and metabolism. It should be noted that this study recognized different candidates in the peripheral blood from those found in biopsy samples, supporting the concept that sample location is an important aspect in gene expression profiling.

### Clinical relevance of cytotoxic T cell effector gene expression measurements

Effector molecules of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells are considered to play a major role in the first stages of tissue destruction during allograft rejection. Hence, these cytotoxic T cell genes are interesting candidates for gene expression analysis for the diagnosis of acute rejection. We tested the diagnostic usefulness of measuring the expression of the cytotoxic T cell genes perforin and granzyme B using the real-time PCR technology in peripheral blood. In contrast to biopsied tissue, peripheral blood as a sample source provides the advantages associated with a noninvasive sampling procedure, and expression of cytotoxic T cells genes has been shown to correspond to intragraft gene expression; unlike the investigation urine samples, it is not affected by anuria.

In agreement with previous findings, we found that perforin and granzyme B determinations were useful not only for diagnosing, but also for predicting acute rejection. However, in addition to cytotoxic T cells, sufficient other factors exist, and so high specificity and sensitivity scores could not be achieved using these two genes. Therefore, in an additional study we investigated whether IL-18, an immunostimulatory gene which not only upregulates perforin/granzyme B-dependent cytotoxicity but also promotes tissue damage through other noncytotoxic T cell mechanisms, in combination with perforin gene expression, might serve as a better predictor of renal allograft rejection in the first weeks following transplantation. IL-18, originally identified as IFN- $\gamma$  inducing factor (IGIF), is a potent proinflammatory cytokine that is both produced by and has an immunostimulatory effect on diverse cell types, including DCs, macrophages, and B-cells in addition to cytotoxic T cells and NK cells in the peripheral blood. Interestingly, IL-18 induces IFN- $\gamma$  production by T cells without T-cell receptor stimulation and this process is not inhibited by cyclosporine. IL-18 also promotes IFN- $\gamma$  production from other cell types in synergy with IL-12 and it directly upregulates perforin-dependent cytotoxic activities and Fas-Ligand (Fas-L) expression of NK cells and cytotoxic T cells without IL-12 synergy. The multiple ways in which IL-18 can promote immune-regulated tissue damage, including but not limited to effects on cytotoxic T cells, make it an appropriate candidate gene for post-transplantation analysis.

Recipients with acute rejection had higher levels of perforin and IL-18 transcript on posttransplantation days 5-7, 8-10, and 11-13, compared to patients without rejection ( $n=37$ ,  $p<0.01$  in all cases). Rejection diagnosis using gene expression criteria was possible 1-32 days before traditional diagnosis (median 11 days). In the ROC curve analysis, high specificity was associated with IL-18 expression on days 5-7 (72-93%) and a high sensitivity with perforin expression on days 8-10 (63-90%). Using upregulation in both genes, "double-positivity" as a diagnostic criterion resulted in an optimal positive predictive value (PPV) (89-100%) and assay specificity (97-100%) in the first 10 days posttransplantation. Alternatively, using upregulation of gene expression in "one or both" genes as a diagnostic criterion during the first 10 days favored negative predictive value (90-96%) and sensitivity (88-91%).

Thus, gene expression measurements provide a potential supplement to current techniques, which may have the potential to delay or reduce chronic graft dysfunction through the reduction of subclinical tissue damage at its earliest stages by earlier intervention. These promising results need to be confirmed in larger series and in multicenter studies. Currently, we are evaluating the usefulness of additional parameters from antibody-, macrophage-, and eosinophil-mediated events in order to cover all possible pathways to recognize an impending acute rejection.

# TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA EN LA INFANCIA: EXPERIENCIA CON EL MARS

**J. Ortega**

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.*

## Introducción

La insuficiencia hepática aguda es una entidad patológica grave consistente en una alteración de la función hepática (tiempo de quick y factor V inferior al 50% + hiperbilirrubinemia + citolisis) de diferente etiología (isquémica, infecciosa, tóxica, autoinmunitaria) en un paciente que previamente no tiene patología de base (1).

Estos pacientes pueden evolucionar favorablemente a la curación o bien pueden hacerlo desfavorablemente, añadiéndose a la disfunción hepática una disfunción neurológica (encefalopatía), en cuyo caso se denomina *fallo hepático fulminante* o *fallo hepático agudo*, en función del tiempo que tarda en efectuar la encefalopatía. O'Grady (2) clasificó el fallo hepático fulminante (FHF) en hiperagudo, cuando el paciente tarda menos de 7 días entre la presentación de la ictericia y la aparición de la encefalopatía, agudo, cuando el tiempo es entre 8 y 28 días, y sub-agudo, cuando la encefalopatía sucede pasados los 28 días de evolución. Esta clasificación es muy útil, ya que existen diferencias importantes entre los tres cuadros.

## Fallo hepático fulminante hiperagudo. Encefalopatía frente a regeneración

El FHF hiperagudo es el que más rápidamente hará encefalopatía, no tendrá cifras muy elevadas de bilirrubina, existirá un marcado déficit en la síntesis (INR prolongados) y, lo que es más importante, los afectados frecuentemente fallecerán de edema cerebral. Sin embargo, si este edema se consigue controlar, son los pacientes en que la regeneración será más marcada.

En estos pacientes (con FHF hiperagudo) la encefalopatía tiene implicaciones evidentes, ya que se ha comprobado que se asocia a un edema cerebral que condiciona el pronóstico. Este edema cerebral es de causa multifactorial y se conocen una serie de desencadenantes fisiopatológicos:

- En el FHF existe una situación de hiperdinamia que ocasiona un hiperflujo cerebral, el cual, a su vez, da lugar a una "luxury perfusion" (3).
- Existe una mayor penetración del amonio al SNC (4).
- El amonio se transforma en los astrocitos en glutamato, con su efecto osmolar, que desencadena edema (5).
- El amonio inhibe la oxidación a nivel celular, por lo que se utilizan vigas alternativas que desencadenan la producción de lactatos, con su efecto osmolar (6).
- Aumentan los radicales libres (7).
- Cuando existe un fallo hepático se produce una alteración en el equilibrio de los aminoácidos plasmáticos que implica un aumento del efecto serotoninérgico, lo cual produce un cuadro de desorientación, dismetría, etc. (8, 9).
- Asimismo se producen sustancias con un efecto pseudobenzodiacepínico (10, 14).

En estos pacientes se ha comprobado que, si existe edema cerebral y aumento de las presiones intracraneales, la mortalidad es superior al 90%. Asimismo se ha comprobado que un 40% fallecen en lista. Todo esto es así a pesar de las medidas convencionales de tratamiento (optimización de la ventilación, sedación, etc.)

En los últimos años se han comprobado una serie de medidas fundamentales en el tratamiento de estos pacientes con edema cerebral:

- Optimización de la natremia (11).
- Hipotermia controlada (12).
- Medidas de depuración hepática (13).

Finalmente cabe remarcar que estos pacientes con FHF hiperagudo son, curiosamente, los que presentan una mayor capacidad de regeneración (15, 16). El hígado es un órgano con una gran capacidad de regeneración: el mínimo volumen hepático capaz de mantener las funciones metabólicas básicas y de tener capacidad de regeneración es de un 15%-20%, y el hepatocito puede dividirse aproximadamente 70 veces sin perder funcionalidad. En modelos animales y practicando hepatectomías de 2/3 de la masa, la recuperación del volumen tiene lugar en dos semanas. El desencadenante inicial de la regeneración es la IL6 y posteriormente el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) es el que lleva el peso de la regeneración. El proceso dependerá de la causa, de su posible tratamiento o detoxificación y de factores individuales como el grado de esteatosis del órgano.

## Fallo hepático fulminante agudo o subagudo

En los pacientes con FHF agudo o subagudo las cifras de bilirrubina serán más elevadas. Éstos igualmente tendrán una coagulopatía importante; sin embargo, serán pacientes, especialmente los subagudos, que tendrán menor tendencia al edema y fallecerán más frecuentemente por infección o hemorragia. Asimismo tendrán muy poca capacidad de regeneración (especialmente los subagudos). Son pacientes que tendrán una similitud con los “acute on chronic”, en los cuales las técnicas de soporte tendrán el objetivo de “ganar tiempo” para que el paciente pueda llegar al trasplante y hacerlo en mejores condiciones. La encefalopatía será más solapada, ya que tendrán un mayor tiempo de adaptación.

## Tratamiento

Indudablemente, antes de la aparición del trasplante hepático la mortalidad de los pacientes con FHF era muy elevada (superior al 85%) y con esta potente arma terapéutica se logró disminuir notablemente la mortalidad y cambiar el pronóstico infausto de esta enfermedad.

Sin embargo, pese a estar en el país con un mayor índice de donaciones del mundo y a la mejora de muchas técnicas de soporte (ventilación mecánica, soporte cardiovascular, nutricional, antibioterapia, etc.) todos tenemos en nuestra memoria pacientes que han fallecido en lista por un FHF. Esto viene motivado por la ausencia de una terapia de soporte hepático eficaz que nos permita sustituir funciones detoxificadoras o sintéticas del hígado. El trasplante idóneo para el paciente hiperagudo sería el APOLT (*auxiliar partial orthotopic liver transplantation*), ya que se podrá valorar posteriormente la capacidad de regeneración del hígado propio pudiéndose retirar el órgano trasplantado.

William Bernal (17) describe perfectamente una serie de objetivos en el manejo intensivo de estos pacientes:

- Es importante el diagnóstico etiológico para poder aplicar la terapia específica.
- Es importante prevenir y tratar las complicaciones que se presenten (infección, hemorragia, hipertensión endocraneal, etc.).
- Es fundamental tener una evaluación del pronóstico que nos oriente en cuanto a la reversibilidad o no del cuadro para no trasplantar a quien no sea necesario.
- Sería conveniente disponer de técnicas de soporte hepático.

## MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)

A lo largo de la historia han surgido técnicas de soporte, como la hemodiálisis, la hemoabsorción con carbón activado y la plasmaféresis, que no lograron resultados concluyentes.



El MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) es un sistema de detoxificación hepática que fue desarrollado en 1993 por Jan Stange y Steffen Mitzner, profesores de la Universidad de Rostock (Alemania).

El MARS es un procedimiento de detoxificación hepática que se incorpora a un sistema de diálisis (venovenosa continua o hemodiálisis convencional) creando un nuevo circuito en “paralelo”. La sangre extraída del paciente mediante la bomba de diálisis será heparinizada y posteriormente pasará por un dializador de alto flujo (MARS FLUX), a contracorriente y al otro lado de la membrana del MARS FLUX circulará seroalbúmina al 20%. La sangre, posteriormente, será devuelta al paciente mediante la bomba de diálisis. La albúmina que sale del MARS FLUX circulará por el circuito cerrado del MARS, mediante un circuito y una bomba independiente.

Del MARS-FLUX, la seroalbúmina será conducida a un filtro de baja permeabilidad (DIA-FLUX) donde se produce un intercambio entre la albúmina y el líquido de diálisis. Aquí tendrá lugar la “detoxificación renal” (urea, creatinina, amonio, fósforo, etc.). Posteriormente esta albúmina circulará por una columna de adsorción de carbón activado (donde se efectuará el primer paso de detoxificación hepática) y finalmente pasará por una columna de adsorción de intercambio iónico IE250, donde se efectuará la segunda fase de detoxificación hepática (bilirrubina, sales biliares). Por último, esta seroalbúmina circulará de nuevo por el MARS-FLUX, donde de nuevo se procederá al intercambio de sustancias a nivel de la membrana del filtro, de ahí el nombre de “Recirculating”.

La membrana del MARS-FLUX permitirá una filtración selectiva (18), ya que al tener poros de 50 Kd no va a permitir que pasen al circuito de seroalbúmina sustancias como el HGF, dado que tiene un peso molecular mayor y sí se eliminarán sustancias fijadas a la albúmina, como sales biliares, tóxicos, etc. Asimismo, el sistema será biocompatible dado que en ningún momento la sangre estará en contacto con los filtros de adsorción (carbón activado, ni el IE250).

El MARS va a efectuar un proceso de detoxificación con eliminación de sustancias que participan negativamente en la regeneración hepática (bilirrubina, sales biliares, tóxicos), eliminará asimismo sustancias hidrosolubles, como el amonio, la urea y la creatinina y permitirá mejorar la estructura de los aminoácidos sanguíneos, lo cual conllevará una mejoría de la encefalopatía (19, 20).

En modelos animales Jalan comprobó una serie de mejorías en el sistema nervioso central:

- Disminución del agua cerebral (g de agua/g de tejido) de 75-80 en el animal con encefalopatía a 65 en el animal tratado con MARS.
- Disminución del lactato cerebral (2,5 a 1,4).
- Disminución de los glutamatos a nivel del SNC (200 a 90).
- Aumento de la IL-6 (3 a 57 en el MARS), disminución del óxido nítrico (120 a 60) y de los radicales libres (8 a 6,5 en el MARS).

En los estudios en humanos se ha objetivado, a nivel del SNC:

- Mejoría de la encefalopatía (20, 21).
- Disminución del edema cerebral (21, 22).
- Disminución de la PIC.
- Aumento de la presión de perfusión cerebral.

Hemodinámicamente hay estudios en los que se observa un incremento de la presión arterial a expensas de aumentar las resistencias periféricas sin modificarse el índice cardiaco.

A nivel hepático se constata una detoxificación de bilirrubina (10%-30%), sales biliares (30%-50%) y sustancias ligadas a proteínas (tóxicos, midazolam, fentanilo, etc.).

En el riñón se eliminan los mismos compuestos hidrosolubles que con una diálisis convencional (amonio, urea, creatinina, fósforo, etc.).

## MARS en el niño con FHF

Se han tratado más de 180 niños con FHF en Europa sin complicaciones reseñables. Al ser pacientes con diferentes etiologías y tiempos de evolución, no se pueden sacar conclusiones.

Destacan las publicaciones de casos aislados de pacientes que, según los criterios más selectivos, serían tributarios de trasplante hepático y que, con un tratamiento conjunto general y el MARS, evolucionaron favorablemente. Son dos pacientes en los que la presentación era un FHF hiperagudo y en los que el trasplante estaba contraindicado, ambos tenían edema cerebral y un pronóstico infausto y evolucionaron favorablemente (22).

En los pacientes con FHF subagudo y dada su similitud con el paciente “crónico reagudizado” (su prácticamente nula capacidad de regeneración, sus complicaciones similares), el MARS estaría indicado para lograr una mejoría y “ganar tiempo” para el trasplante. Con esta filosofía sí que existen estudios comparativos del soporte hepático con MARS o con terapia convencional en los que las diferencias fueron significativas, obligando incluso a suspender el estudio (20, 23)

## Conclusiones

El paciente con FHF hiperagudo presenta una afectación multiorgánica con un pronóstico muy grave y suele fallecer por edema cerebral. Son pacientes en los que el pronóstico cambió radicalmente con la introducción del trasplante hepático pero en los que, pese a todo, el índice de mortalidad es todavía inaceptablemente alto. Con la introducción del MARS, que es una técnica de detoxificación hepatorenal selectiva y biocompatible, las expectativas de tratamiento de estos pacientes pueden mejorar, ya que tiene una influencia directa en la encefalopatía y el edema cerebral, sin inhibir además la pérdida de hormonas que participan en la regeneración (24). Sería fundamental realizar estudios en pacientes similares (etiología, gravedad, etc.) para evidenciar sus implicaciones terapéuticas.

En los pacientes con FHF agudo y subagudo las esperanzas de regeneración son mínimas y la opción del MARS sería para mejorar el estado del paciente y como tratamiento puente al trasplante, en pacientes crónicos reagudizados y en pacientes con fallo hepatorenal sí que existen estudios concluyentes de su eficacia.

## Referencias

1. Debray, D., Devictor, D. *Traitement de l'insuffisance hépatique aigüe de l'enfant*. Arch Pédiatr 1997; 4: 577-580.
2. O'Grady, J.G. *Acute liver failure: Redefining the syndromes*. Lancet 1993; 342: 273-275.
3. Vaquero, J. *Cerebral blood flow in acute liver failure: A finding in search of a mechanism*. Metabolic Brain Disease 2004; 19: 177-194.
4. Lockwood, A.H. *Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease 2004; 19: 345-349.
5. Van Rossum, D. *Microglia*. Metabolic Brain Disease 2004; 19: 393-411.
6. *Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Diseases. 2004; 19: 313-329.
7. Flemming Tofteng. *Management of patients with fulminant hepatic failure and brain edema*. Metabolic Brain Disease 2004; 19: 207-214.
8. Lozeva-Thomas, V. *Serotonin brain circuits with a focus on hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Diseases 2004; 19: 413-420.
9. Schmidt, K.E. *Effect of treatment with the Molecular Adsorbent Recirculating System on arterial amino acid levels and cerebral amino acid metabolism in patients with hepatic encephalopathy*. Scand J Gastroenterol 2004; 10: 974-980.
10. Ahboucha, S. *Pathophysiology of hepatic encephalopathy: A new look at GABA from the molecular standpoint*. Metab Brain Diseases 2004; 19: 331-343.
11. Murphy, N. *The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure*. Hepatology 2004; 39: 464-470.
12. Jalan, R. *Hypothermia in acute liver failure*. Metabolic Brain Diseases 2004; 19: 215-221
13. Mullen, K.D. *MARS Does it stand the test of time?* Metabolic Brain Diseases 19: 223-228.

14. Ahboucha, S. *Increased brain concentrations of endogenous (non benzodiazepines) GABA-a receptor ligands in human hepatic encephalopathy.* Metabolic Brain Diseases 2004; 19: 241-251.
15. Court, F.G. *The mystery of liver regeneration.* Br J Surg 2002; 89: 1089-1095.
16. Zhang, Y. *Hepatic stem cells: Existence and origin.* World J Gastroenterology 2003; 9: 201-204.
17. Bernal, W. *Intensive care support therapy.* Liver Trasplant 2003; 9: S15-S17.
18. Ho, D.W.Y. *Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model.* Gut 2002; 50: 869-876.
19. Sen, S. *Liver failure: Basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2003; 35: 1306-1311.
20. Sen, S. *Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study.* Liver Trasplant 2004; 10: 1099-1119.
21. Sorkine, P. *Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic failure.* Critical Care Medicine 2001; 29: 1332-1336.
22. Faybik, P. *Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock.* Wien Klin Wochenschr 2003; 115/15-16: 595-598.
23. Heeman, U. *Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study.* Hepatology 2002; 36: 949-958.
24. Marcus, K.H. *Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children.* J Ped Gastroent Nutrition 2005; 40: 54-59.

## BIOARTIFICIAL LIVER – CURRENT STATUS

**I.M. Neuhaus, P. Neuhaus**

*General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité – Campus Virchow, Berlin, Germany.*

Liver failure remains a life-threatening syndrome. With the growing disparity between the number of suitable donor organs and patients waiting for transplantation, efforts have been made to optimize the allocation of organs, to find alternatives to cadaveric liver transplantation and to develop extracorporeal methods to support or replace the function of the failing organ. An extracorporeal liver support system has to provide the main functions of the liver: detoxification, synthesis and regulation. The understanding that the critical issue of the clinical syndrome in liver failure is the accumulation of toxins not cleared by the failing liver led to the development of artificial filtration and adsorption devices (artificial liver support). Based on this hypothesis, the removal of lipophilic, albumin-bound substances such as bilirubin, bile acids, metabolites of aromatic amino acids, medium-chain fatty acids and cytokines should be beneficial to the clinical course of a patient in liver failure. The complex tasks of regulation and synthesis remain to be addressed by the use of liver cells (bioartificial liver support).

Various techniques for artificial detoxification have been evaluated: hemodiafiltration, hemoperfusion, plasmapheresis and hemodialysis were used in order to remove toxins from the patient's blood via filtration or adsorption and attempted to replace the detoxification capacity of the liver. So far, no survival benefit has been proven for most of these techniques (1).

In order to effectively clear the blood of albumin-bound, hydrophobic substances with dialysis techniques, adsorber or acceptor substances are necessary to enhance mass exchange. Albumin is one of the potential acceptor substances. The Molecular Adsorbents Recirculation System (MARS) is a detoxification system based on albumin dialysis: separated from the patient's blood by a high-flux hemodialysis filter, an albumin solution is circulated in a closed circuit. The albumin acts as the acceptor for the toxins and is partly regenerated by passing an anion exchanger and a charcoal adsorber in a closed circuit and is itself dialyzed (2). Various clinical studies have been

performed with MARS; most of them are small, uncontrolled trials or case report series. The largest randomized controlled trial included 24 patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). In this study, MARS treatment was associated with a significant improvement in the 30-day survival rate; however, the 3-month mortality rate was identical in both groups. Currently, two larger multicentered, randomized, controlled studies are being conducted. Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD) is a simple method of albumin dialysis using standard renal replacement therapy machines without an additional perfusion pump system: the patient's blood flows through a circuit with a high-flux hollow fiber hemodiafilter, identical to that used in the MARS system. The other side of this membrane is cleansed with an albumin solution in counter-directional flow, which is – instead of being regenerated as in the MARS concept – discarded after passing the filter. Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) can additionally be performed using the same filter. *In vitro* studies showed a significant reduction in albumin-bound toxins. SPAD and MARS were compared *in vitro* with regard to detoxification capacity: SPAD showed a significantly greater reduction of ammonia compared with MARS. No significant differences were observed between SPAD and MARS with regard to other water-soluble substances. SPAD enabled a significantly greater bilirubin reduction than MARS. With regard to the reduction of bile acids, no significant differences between SPAD and MARS were seen (3).

The Prometheus system (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) is a new device based on the combination of direct albumin adsorption with high-flux hemodialysis after selective filtration of the albumin fraction through a specific polysulfon filter. In a first clinical study, eleven patients with ACLF and accompanying renal failure were treated with Prometheus on 2 consecutive days for >4 h. The treatment significantly improved serum levels of conjugated bilirubin, bile acids, ammonia, cholinesterase, creatinine, urea and blood pH. Prometheus was proven to be a safe, supportive therapy for patients with liver failure (4).

The first concept for biological extracorporeal liver support was extracorporeal liver perfusion (ECLP). The long-term survival rate of these patients was 26%, and thus did not exceed published data concerning survival rates under standard intensive care (5). ECLP is a complex procedure characterized by sophisticated logistics. In case of a necessary treatment session an appropriate organ must be immediately available and has to be integrated into the extracorporeal circuit under sterile conditions. In order to facilitate this process, bioreactors containing isolated liver cells were developed. Most of these systems are based on hollow fibers separating the patient's blood or plasma from the cells. Standard Luer-lock connectors enable an unproblematic combination, with standard dialysis and plasma-separation units available on every intensive care unit. By cryopreserving the cells for later use or by keeping bioreactor systems *in vitro* under culture conditions (with the advantage of individual characterisation of the metabolic performance of each system) these extracorporeal liver support systems are easier to handle and have better availability than ECLP. The Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) uses about 200 g of cells of the human hepatoblastoma cell line C3A (derived from HepG2) in modified dialysis cartridges. The cells are located in the extracapillary space and are separated from the plasma by the capillary membranes. Prior to entering the bioreactor, the plasma passes a charcoal adsorber and is oxygenated via a membrane oxygenator. First clinical applications were performed in which the safety of the system was demonstrated (6, 7). HepatAssist is a system which uses  $5-7 \times 10^9$  cryopreserved porcine hepatocytes in a similar setting. A large randomized, controlled, multicenter study with a total of 171 patients (86 control and 85 bioartificial liver) was conducted by Demetriou *et al.* Patients with fulminant/subfulminant hepatic failure and primary nonfunction following liver transplantation were included. This first prospective, randomized, controlled trial of an extracorporeal liver support system demonstrated safety and improved survival in a subgroup of patients with fulminant/subfulminant hepatic failure (8). The Modular Extracorporeal Liver Support system (MELS) is based on the *CellModule* (9), a unit consisting of three interwoven capillary bundles in a polyurethane housing. One of the bundles serves as decentralised oxygenation; two bundles are used for perfusion with the patient's plasma. It was operated with primary porcine hepatocytes as well as human hepatocytes isolated from discarded donor organs (10). For MELS, the *CellModule* is combined with SPAD and CVVHDF. A phase I clinical study was carried out with the *CellModule* charged with porcine hepatocytes (11) and 12 patients were treated with human hepatocytes (12). Within the Bioartificial Liver of the Amsterdam Medical Center (AMC-BAL), in contrast to all other mentioned systems, the capillary membranes exclusively serve for oxygenation. The cell compartment of the device has a polyester matrix and is loaded with about 200 g of primary porcine hepatocytes. During therapy, the matrix is directly perfused by the patient's plasma (13). A phase I study

was performed, proving the safety of the treatment (14).

The current designs of bioreactors have certain biological and physical limitations. Most of the concepts have more than one hollow fibre membrane limiting the mass exchange between the patient's blood and the extracorporeal liver cells, e.g., blood-membrane-plasma-membrane-cells. The blood inflow rate of the natural human liver *in situ* is 1500 ml/min, and perfusion of bioreactors is limited to 100-300 ml/min of plasma. In living donation liver transplantation (LDLT) a graft size of <40% of the recipient's ideal liver mass may be insufficient to meet the recipient's metabolic needs, and the recipient is at risk of graft failure (15). An even higher amount of cells has to be provided when being applied within an extracorporeal circuit, especially because of the physical limitations of the bioreactor concepts (16). However, a major problem of all bioartificial concepts appears to be the cell source: the use of primary human liver cells is increasingly favored for clinical application, because these cells circumvent several unwanted effects associated with the use of porcine cells (metabolic incompatibility, risk for xenozoonosis) (17, 18) or tumor cell lines (risk of metastases and a lower biochemical performance) (19). Discarded donor organs may serve as a source for the isolation of primary human hepatocytes. According to Eurotransplant data, approximately one in five of all explanted livers are not suitable for transplantation and are, therefore, discarded (20). With appropriate logistics, hitherto discarded donor organs could serve the demand for cell-based therapies such as cell transplantation or extracorporeal therapy based on bioreactor technology. However, primary human liver cells originating from discarded donor organs have to be regarded as initially impaired due to histological alteration, preservation and isolation processes. Until a reliable, safe, highly metabolic, active and easily expandable human cell source is established, a breakthrough success of bioartificial liver support systems is unlikely.

Bearing in mind the technical limitations, the combination of artificial and bioartificial support concepts appears to be promising. To date, scientific efforts concentrate on either artificial detoxification systems such as albumin dialysis, adsorber suspension with activated charcoal particles and ion exchange resin, or on biological systems, *i.e.*, bioreactors with liver cells. In order to address the conceptual limitations the HepatAssist system (bioreactor + charcoal adsorber) and MELS (bioreactor + single pass albumin dialysis) combine biological components with detoxification techniques.

## References

1. Rifai, K., Bahr, M.J. *Akutes Leberversagen*. Internist 2003; 44: 585-598.
2. Heemann, U., Treichel, U., Looock, J. et al. *Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study*. Hepatology 2002; 36: 949-958.
3. Sauer, I.M., Goetz, M., Steffen, I. et al. *In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)*. Hepatology 2004; 39: 1408-1414.
4. Rifai, K., Ernst, T., Kretschmer, U. et al. *Prometheus—a new extracorporeal system for the treatment of liver failure*. J Hepatol 2003; 39: 984-990.
5. Pascher, A., Sauer, I.M., Hammer, C., Gerlach, J.C., Neuhaus, P. *Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure: A review of world experience*. Xenotransplantation 2002; 9: 309-324.
6. Sussman, N.L., Gislason, G.T., Conlin, C.A., Kelly, J.H. *The Hepatix extracorporeal liver assist device: Initial clinical experience*. Artif Organs 1994; 18: 390-396.
7. Millis, J.M., Cronin, D.C., Johnson, R. et al. *Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: System modifications and clinical impact*. Transplantation 2002; 74: 1735-1746.
8. Demetriou, A.A., Brown, R.S., Jr, Busuttill, R.W. et al. *Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure*. Ann Surg 2004; 239: 660.
9. Gerlach, J.C., Botsch, M., Kardassis, D. et al. *Experimental evaluation of a cell module for hybrid liver support*. Int J Artif Org 2001; 24: 793-798.

10. Sauer, I.M., Zeilinger, K., Obermayer, N. et al. *Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support – a preliminary report*. Int J Artif Org 2002; 25: 1001-1005.
11. Sauer, I.M., Kardassis, D., Zeillinger, K. et al. *Clinical extracorporeal hybrid liver support–phase I study with primary porcine liver cells*. Xenotransplantation 2003; 10: 460-469.
12. Sauer, I.M., Zeilinger, K., Pless, G. et al. *Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis–treatment of a patient with primary graft non-function*. J Hepatol 2003; 39: 649-653.
13. Flendrig, L.M., la Soe, J.W., Jorning, G.G. et al. *In vitro evaluation of a novel bioreactor based on an integral oxygenator and a spirally wound nonwoven polyester matrix for hepatocyte culture as small aggregates*. J Hepatol 1997; 26: 1379-1392.
14. Van de Kerkhove, M.P., Di Florio, E., Scuderi, V. et al. *Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver*. Int J Artif Org 2002; 25: 950-959.
15. Lo, C.M., Fan, S.T., Liu, C.L. et al. *Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts*. Ann Surg 1997; 226: 261-269.
16. Iwata, H., Ueda, Y. *Pharmacokinetic considerations in development of a bioartificial liver*. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 211-225.
17. Morsiani, E., Brogli, M., Galavotti, D., Pazzi, P., Puviani, A.C., Azzera, G.F. *Biologic liver support: Optimal cell source and mass*. Int J Artif Org 2002; 25: 985-993.
18. Hammer, C. *Xenotransplantation for liver therapy or: Can porcine hepatocytes generate physiological functions sufficient for a human patient in ALF?* Int J Artif Org 2002; 25: 1019-1028.
19. Stange, J., Mitzner, S., Strauss, M. et al. *Primary or established liver cells for a hybrid liver? Comparison of metabolic features*. ASAIO J 1995; 41: 310-317.
20. Annual Report/Eurotransplant International Foundation–Leiden: Annual report 2002/Guido G. Persijn and Bernard Cohen, CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag ISBN 90-71658-21-X: 28. [http://www.eurotransplant.nl/members/files/annual\\_report/AR2002.pdf](http://www.eurotransplant.nl/members/files/annual_report/AR2002.pdf)

## TRATAMIENTO CON VASODILATADORES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

**P. Escribano**

*Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

### Resumen

Recientemente se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología de la hipertensión arterial pulmonar que han cambiado la perspectiva de la enfermedad. La disfunción del endotelio vascular induce un predominio del tono vasoconstrictor, de la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, incrementa la proliferación celular, produciendo remodelado vascular con obliteración progresiva de la luz vascular e incremento de las resistencias vasculares pulmonares. Los nuevos tratamientos médicos van a actuar sobre el remodelado vascular y la disfunción endotelial. En esta ponencia se actualizan las principales novedades terapéuticas en la hipertensión arterial pulmonar.

En líneas generales, el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se inicia con anticoagulación oral (si no existe contraindicación), diuréticos (retención de líquidos por insuficiencia cardíaca) y oxígeno (mantener saturación de oxígeno >90%). En este momento, es recomendable derivar al paciente a un hospital con experiencia en hipertensión arterial pulmonar para realizar el test vasodilatador agudo (se utilizará óxido nítrico, epoprostenol o adenosina). Los pacientes con la forma idiopática y la asociada a la ingesta de anorexígenos son los que tienen más posibilidades de obtener una respuesta positiva. Los pacientes que respondan serán tratados con antagonistas del

calcio, reevaluando su eficacia (definida como clase funcional I-II de la NYHA modificada y práctica normalización de las presiones pulmonares) a los 3-6 meses de tratamiento. Los que no respondan al tratamiento y los que, pese a responder, presenten falta de eficacia a los 3-6 meses, se consideran candidatos al tratamiento con prostanoïdes (treprostinil e iloprost) o inhibidores de la endotelina. El epoprostenol intravenoso se utilizará en los pacientes en clase III cuando haya fracasado el tratamiento con bosentano y prostanoïdes.

La elección concreta del fármaco depende: 1º de la aprobación por las autoridades sanitarias locales; 2º de la vía de administración; 3º de los efectos secundarios producidos, y 4º de la experiencia y conocimiento del fármaco por el médico responsable del paciente.

El sildenafil no está todavía aprobado por las autoridades sanitarias para esta indicación y su uso se recomienda sólo cuando otros tratamientos han fracasado o no son factibles. Los resultados preliminares del estudio clínico de sildenafil controlado con placebo han resultado satisfactorios, demostrando una mejora de la clase funcional, la capacidad de esfuerzo y el perfil hemodinámico.

El epoprostenol intravenoso se considera el tratamiento de primera línea para el paciente con hipertensión arterial pulmonar en clase IV, ya que ha se demostrado su eficacia, en términos de supervivencia, en este subgrupo. El bosentano y el treprostinil están aprobados para los pacientes en clase IV de la NYHA; sin embargo, fueron muy pocos los pacientes de estas características incluidos en los estudios clínicos y la mayoría de los expertos los consideran fármacos de segunda línea en esta situación.

El tratamiento combinado (prostacilina + sildenafil, prostacilina + bosentano, sildenafil + bosentano) debe considerarse en los pacientes en que ha fracasado el tratamiento en monoterapia. No existe en este momento información suficiente sobre la eficacia de los tratamientos combinados, dosificaciones más adecuadas ni efectos secundarios que pueden producirse. Sin embargo, la utilización en la práctica diaria va siendo cada vez mayor y es prioritaria la realización de estudios clínicos que aclaren estas cuestiones.

Es interesante destacar los aspectos más relevantes y novedosos en el manejo diagnóstico y terapéutico en la hipertensión arterial pulmonar:

- El algoritmo terapéutico basado en la evidencia recomendado en el 3<sup>er</sup> Congreso Mundial sobre Hipertensión Arterial Pulmonar, que tuvo lugar en Venecia, pensado para pacientes en clase funcional III-IV, con hipertensión arterial pulmonar idiopática y/o asociada a colagenosis (la mayor parte de los pacientes incluidos en los estudios clínicos responden a este perfil).
- En diciembre de 2004 se han publicado las *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension* de la Sociedad Europea de Cardiología, en que se modifica y concreta el algoritmo terapéutico establecido en Venecia y se resalta la importancia de un diagnóstico correcto y minucioso de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- Las indicaciones realizadas por la *ACCP evidence-based clinical practice guidelines* en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar en julio del 2004.

## LIVING DONOR LOBAR LUNG TRANSPLANTATION

**M.L. Barr**

*University of Southern California and Children's Hospital of Los Angeles, CA, USA.*

Living lobar lung transplantation was developed as a procedure for patients considered too ill to await cadaveric transplantation. The procedure places two donors at risk for each recipient.

## Recipient results

From 1993 through June 2004, 138 living lobar lung transplants were performed in 133 patients, 90 of whom were adults (mean age: 27 years) and 43 of whom were pediatric (mean age: 13.9 years). The primary indication for transplantation was cystic fibrosis (85%). At the time of transplantation, 72.4% of patients were hospitalized and 21.1% were intubated. The 1-, 3-, and 5-year actuarial survival rates among living lobar recipients was 70%, 54% and 45%, respectively. There was no difference in actuarial survival rates between adult and pediatric living lobar recipients ( $p=0.65$ ). There were 66 deaths among living lobar recipients, with infection being the predominant cause (53.4%), followed by obliterative bronchiolitis (12.7%), and primary graft dysfunction (7.9%). The overall incidence of acute rejection was 0.8 episodes per patient; 78% of rejection episodes were unilateral. Age, gender, indication, donor relationship, preoperative hospitalization status, use of preoperative steroids and HLA-A, -B, and DR typing did not influence survival or rejection. However, patients on ventilators preoperatively had significantly worse outcomes (OR 3.06,  $p=0.03$ ; Kaplan-Meier,  $p=0.002$ ), while those undergoing retransplants had an elevated risk of death (OR 2.50).

## Donor results

We examined the perioperative outcomes associated with the first 253 donor lobectomies performed. There have been no perioperative or long-term deaths. Of the donors, 80.2% ( $n=203$ ) had no perioperative complications, while 50 (19.8%) had one or more complications. The incidence of intraoperative complications was 3.6%. Complications requiring reoperation occurred in 3.2% of donors, while 15.0% of donors had other perioperative complications, with the most serious being two donors who developed pulmonary artery thrombosis. The most common complication was the need for an additional thoracostomy tube or a thoracostomy tube for  $\geq 14$  days for persistent airleaks and/or drainage. Right-sided donors were more likely to have a perioperative complication than left-sided donors (OR 2.02,  $p=0.04$ ), and it was most likely to be secondary to right lower and middle lobe anatomy.

## Conclusions

These results support the continued use of living lobar lung transplantation in patients deemed unable to await a cadaveric transplant. We consider retransplants and intubated patients to be at a significantly high risk due to the poor outcomes in these populations. Our experience has shown donor lobectomy to be associated with a relatively low morbidity and no mortality. This is important if this procedure is to be considered an option at more pulmonary transplant centers, given continued organ shortages and differences in philosophical and ethical acceptance of live organ donors.

## LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTS

### J.S. Najarian

*Department of Surgery, Fairview-University Medical Center, Minneapolis, USA.*

Short- and long-term living kidney donor morbidity and mortality will be discussed in this presentation. The analysis will include over 3,000 living donor kidney transplants from 1963 through 2002 at a single institution. The category of living donors includes living related donors, *i.e.*, fathers, mothers, siblings, offspring and other genetical-



ly related donors, as well as living unrelated donors, *i.e.*, spouses, friends or altruistic strangers. Graft and patient survival rates with living related and unrelated living donors will be compared to rates with cadaveric donors.

Donor risks will be discussed, including short-term surgical risks as well as long-term risks of impaired renal function, possible hypertension and psychological risks. Finally, early and late donor mortality statistics will be presented.

In addition, the benefits to potential donors will be reviewed. Donors are carefully screened before donation. During this screening process, a significant number of donors have been found to have abnormal renal function—some had undisclosed hypertension and others had unknown cardiovascular disease. In addition, six malignancies were found, eventually resulting in curative resection.

A secondary benefit to donors was reported in a study from Norway and Sweden, which showed that donors had improved long-term survival *versus* the general population. Our own long-term studies involving follow-up of 20-30 years after kidney donation have shown no significant difference in donors' renal function, blood pressure, and incidence of proteinuria, as compared with their nondonor siblings. We also found donors to be perfectly normal in all other categories; several had even undergone normal pregnancies after donation. Most donors reported a high quality of life, with a boost in self-esteem and an increased sense of well-being: 96% felt it was a positive experience.

In conclusion, living kidney donation has a very low mortality rate. Long-term follow-up shows minimal impact after donation. Donor quality of life is reported as excellent.