

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

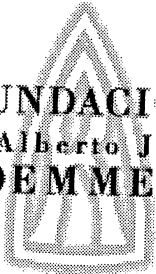


Procuración y Trasplante de Órganos

Buenos Aires 2000

Procuración y Trasplante de Organos





FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Procuración y Trasplante de Organos

Actas del Simposio Internacional
organizado por la
Fundación Alberto J. Roemmers
el día 30 de mayo de 2000
en el Aula Magna de la
Academia Nacional de Medicina

Editores

Dr. Manuel Luis Martí
Dr. Roberto Cambariere

Buenos Aires
2000

Libro de edición argentina de distribución gratuita.

Es propiedad.

Derechos reservados.

©, por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Buenos Aires, Argentina.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Impreso en Argentina.

Printed in Argentina.

INDICE

Palabras inaugurales <i>Dr. Miguel de Tezanos Pinto</i>	13
Apertura <i>Dr. Roberto Cambariere</i>	17
Actividad de la procuración y trasplante en Argentina <i>Dra. María del Carmen Bacqué</i>	25
La Extracción de órganos en el marco de la salud pública: de la autorización a la obligatoriedad <i>Dr. Didier Houssin</i>	43
El modelo organizativo y la actividad de trasplante en Barcelona <i>Dr. Jordi Vilardell</i>	55
Estado actual de los trasplantes de órganos intratorácicos y corazón artificial <i>Dr. Robert L. Kormos</i>	71
El tamaño crítico del injerto en el trasplante de hígado de un donante vivo realizado entre adultos. El impacto de la enfermedad del receptor <i>E. Shabtai, L. Kim-Schluger, M.E. Schwartz y Ch.M. Miller</i>	95
Trasplante renal <i>Dra. Nicole Lefrançois</i>	117
Trasplante pancreático <i>Dra. Nicole Lefrançois</i>	135
Xenotrasplantes: aspectos médicos, científicos y éticos <i>Dr. Didier Houssin</i>	147

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Fundación Alberto J. Roemmers

Creada en 1975 por
Doña Candelaria N. Wolter de Roemmers e hijos

Presidente

Dr. Rodolfo F. Hess

Vice-Presidente

Dr. Enrique E. Müller

Secretario

Dr. Manuel Luis Martí

Vocales

Dr. Julio A. Bellomo

Sr. Alberto Roemmers

Dr. Miguel de Tezanos Pinto

Fiscalizadores

Dr. Eduardo L. Billinghamurst

Dr. Carlos Montero



Alberto J. Roemmers
1890 - 1974

Simposio Internacional sobre Procuración y Trasplante de Organos

Presidente

Dr. Roberto Cambariere

Comité de Honor

Dra. María del Carmen Bacqué

Presidenta del INCUCAI

Dr. Andrés D'Alessio

Decano de la Facultad de Derecho - UBA

Dr. René Favaloro

Presidente de la Fundación Favaloro

Dr. Salomón Schächter

Decano de la Facultad de Medicina - UBA

Dr. Claudio Burgos

Jefe de la División de Cirugía Cardiovascular

Hospital Italiano, Mendoza

Invitados extranjeros

Dr. Didier Houssin

Director General del Establecimiento Francés de Trasplante.
(París, Francia)

Dr. Robert L. Kormos

Director del Artificial Heart Program
University of Pittsburgh. (Pittsburgh, USA)

Dra. Nicole Lefrançois

Directora del Departamento de Trasplante Renopancreático
Universidad de Lyon. (Lyon, Francia)

Dr. Charles Miller

Director del Institute Rekenatti - Miller
Mount Sinai Medical Center (New York, USA)

Dr. Jordi Vilardell

Director de la Organización Catalana de Trasplante
(Barcelona, España)

Invitados nacionales

Dr. Carlos Soratti

Presidente del CUCAIBA

Dr. Jorge De Luca

Director del Programa de Procuración de Organos. GCBA

Dr. Roberto Favaloro

Jefe de Trasplantes Intratorácicos. ICYCC

Dr. Claudio Burgos

Jefe de la División de Cirugía Cardiovascular
Hospital Italiano, Mendoza

Dr. Guillermo Bortman

Servicio de Trasplantes. Hospital Español de Buenos Aires

Dr. José Luis Sgrosso

Jefe de Trasplantes Intratorácicos. Sanatorio Parque, Rosario

Dr. Gustavo Podestá

Jefe de Trasplante Hepático. ICYCC

Dr. Oscar Invertaza

Jefe de Trasplante Hepático. Hospital Juan P. Garrahan y Hospital
Cosme Argerich

Dr. Carlos Valenzuela

Subjefe de Trasplante Hepático. Hospital Italiano, Córdoba

Dr. Pablo Raffaele

Jefe de Trasplante Renal. ICYCC

Dra. María del Rosario Brunet

Jefa de Trasplante Reno-Pancreático. CEMIC

Dr. Domingo Casadei

Jefe de Trasplante Renal. Instituto Nephrology

Dr. Pablo Argibay

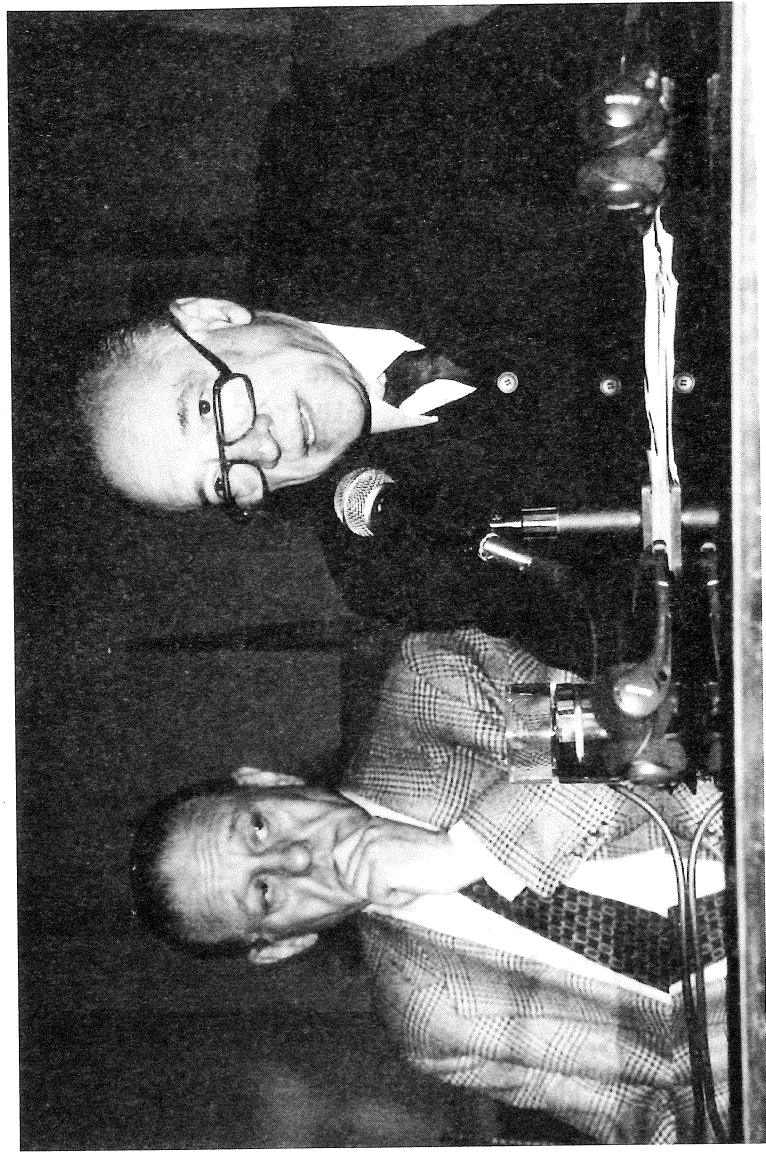
Jefe de Trasplante Reno-Pancreático. Hospital Italiano
de Buenos Aires

Dr. Eduardo Tanus

Miembro del Comité de Bioética. INCUCAI

Dra. Laura Alicia Barcan

Infectóloga. Hospital Italiano de Buenos Aires



El Dr. Miguel de Tezanos Pinto, Presidente de la Academia Nacional de Medicina y Directivo de la Fundación Alberto J. Roemmers inaugura el Simposio. A su derecha, el Dr. René Favalloro

Palabras pronunciadas por el señor Presidente de la Academia Nacional de Medicina, Acad. Miguel de Tezanos Pinto, en el Acto Inaugural del "Simposio Internacional sobre Procuración y Trasplante de Organos" organizado por la Fundación Alberto J. Roemmers.

La Academia Nacional de Medicina se complace en recibir hoy a la Fundación Alberto J. Roemmers, organizadora de la importante reunión sobre procuración y trasplante de órganos.

La Fundación Alberto J. Roemmers fue creada en Buenos Aires, en junio de 1975, con el propósito de promover el progreso de las ciencias relacionadas con la salud. La iniciativa partió de doña Candelaria Wolter de Roemmers y de sus hijos, a los que contagió su entusiasmo y el espíritu de solidaridad; era la mejor manera de perpetuar al Sr. Alberto J. Roemmers, fundador de la empresa que lleva su nombre.

A un cuarto de siglo de su creación, la Fundación se honra de haber apoyado toda iniciativa sustentada sobre bases científicas, comprometiéndose a seguir el camino que soñaron sus impulsores.

Una faceta bien conocida son los subsidios otorgados a la investigación médica, tanto básica como clínica y la investigación epidemiológica que se sumó más tarde.

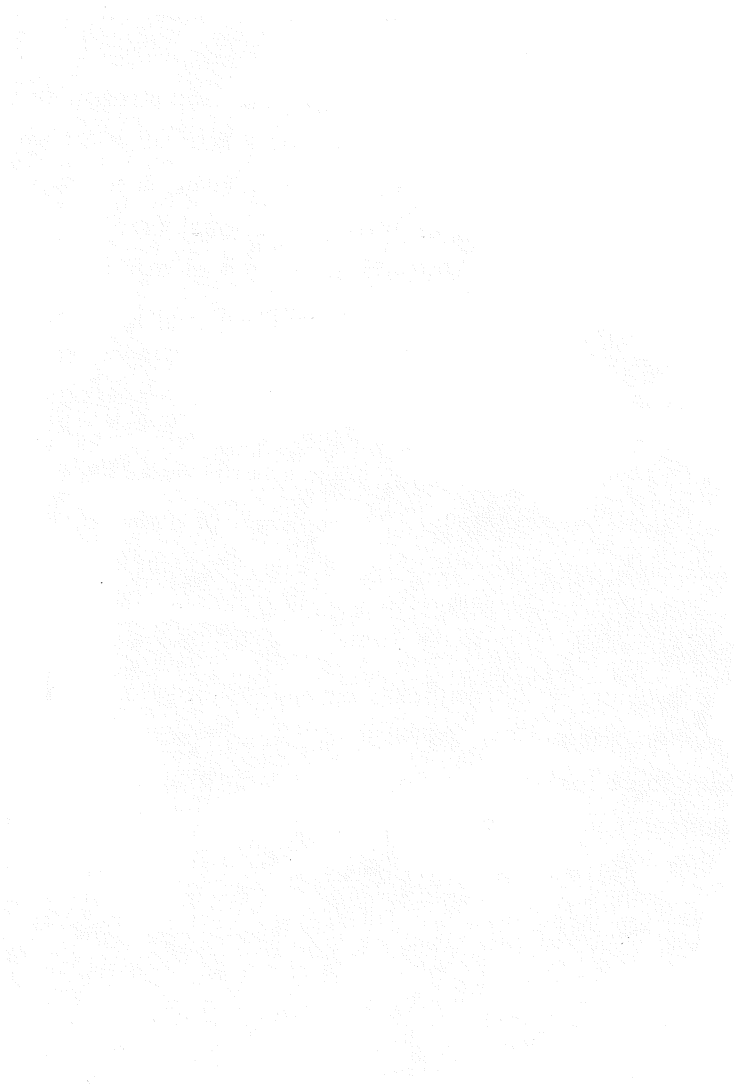
El interés que despierta el concurso anual ha llegado a tal punto que son más de 500 las solicitudes recibidas para este año 2000. A los subsidios se presentan no sólo los investigadores noveles, sino aquellos ya consagrados con los máximos títulos académicos. Se reconoce en el campo de la investigación en nuestro

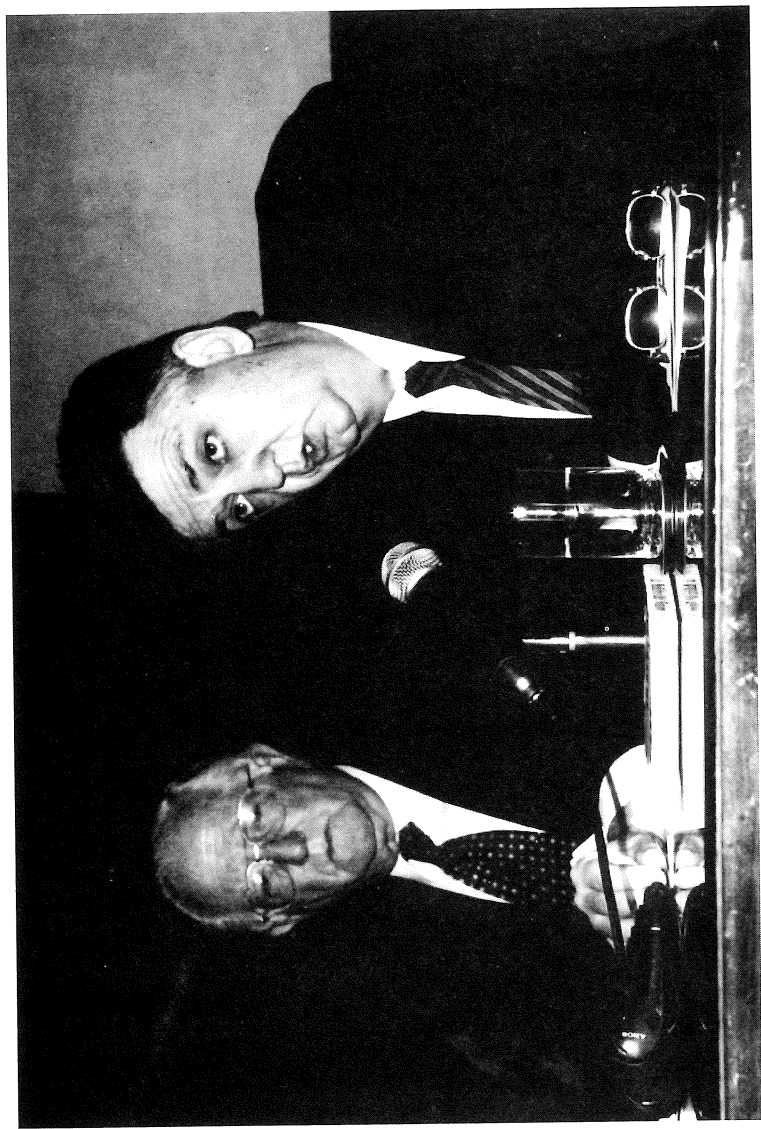
país, el esfuerzo y la seriedad con que la Fundación ha encarado este tema trascendente.

Otro aspecto de su labor es la organización integral de simposios, seminarios y jornadas destinados a acercar a la comunidad médica, que hoy nos acompaña con singular entusiasmo, a los máximos referentes del campo internacional. Este ha sido el fin de esta convocatoria. Consideramos que el esfuerzo e interés puestos por la Fundación en este simposio sobre "Procuración y trasplante de órganos" sea redituable para todos aquéllos que deseen perfeccionarse en un campo tan promisorio como complicado, pero de indudable provecho potencial para el enfermo, principio y fin de nuestras preocupaciones y afanes.

Sabemos que detrás de un gran logro hay un gran esfuerzo. Nos consta que la Fundación y sus colaboradores se han empeñado en ajustar todos los detalles para tener hoy aquí a figuras tan representativas.

El presidente del simposio es el Dr. Roberto Cambariere, a quien, en nombre de la Fundación Roemmers, agradecemos su voluntad de participar atrayendo con su prestigio y seriedad a los disertantes y al público.





El Dr. Roberto Cambariere inaugura el Simposio. A su derecha,
el Dr. Oscar Morelli, Secretario de la Academia Nacional de Medicina.

Apertura

Dr. Roberto Cambariere



En primer término, quiero agradecer a la Fundación Roemmers la invitación a presidir este simposio.

El trasplante de órganos constituye a mi entender el evento médico del siglo, si bien su concepción se puede remontar al origen mismo de la vida, es en la segunda mitad del último siglo donde se concreta, sobre todo en los últimos veinte años. Ya en septiembre de 1977, la Fundación Roemmers me dio la oportunidad de poder participar como panelista en el simposio sobre "La medicina del futuro", en la mesa denominada "Injertos, trasplantes y reemplazos". En aquella oportunidad, vislumbramos un futuro promisorio. Hoy comprobamos que la realidad nos ha superado, ésta es tal que el mayor problema que tienen los trasplantes (Tx) en la actualidad es su propio éxito. Debido al mismo, cada vez son más las indicaciones de TX y por lo tanto se acrecienta la brecha entre donantes y receptores.

Expresado de otra forma, cada vez son más numerosos los pacientes en lista de espera. Para dar un ejemplo, en EE.UU., a comienzos de la década del '90, había 14.000 enfermos esperando un Tx renal. Hacia fines de la misma, la lista ascendía a más de 32.000.

Este desfasaje entre la oferta y la demanda ha obligado a muchos países a darle el lugar que corresponde a la procuración de órganos dentro de sus políticas de salud. El nuestro, sobre todo, en los últimos años también lo ha comprendido y la procuración de órganos ha dejado de ser una actividad librada a la buena voluntad de algunos pocos para pasar a ser un capítulo más de la salud pública. Debido a este cambio, es que se ha podido observar una sensible mejoría en materia de procuración, tanto en cantidad como en calidad de los órganos procurados y trasplantados. Es ésta una actividad desarrollada sobre todo en los países industrializados, en la era post-moderna, por lo tanto su inserción en países como el nuestro, donde en algunas regiones aún no se ha entrado en el modernismo, no es fácil.

Es por lo expuesto, que hemos decidido dar en este simposio un espacio destacado a la procuración de órganos. A tal efecto, contamos con la presencia de la sra. Presidente del INCUCAI, Dra. María del Carmen Bacqué, y de muchos responsables de los organismos de procuración de distintas jurisdicciones (provincias) de nuestro país. Como invitados extranjeros tenemos al Prof. Didier Houssin, Director del Establecimiento Francés de Trasplantes (EFG). El Prof. Houssin es un destacado profesional en Tx hepático, de reconocida trayectoria tanto a nivel de su país como internacional. En su servicio se han formado muchos médicos argentinos. Ocupa el cargo actual desde la puesta en funcionamiento del EFG, en el año 1994, en reemplazo de France Transplant. El EFG es un organismo público de características similares al INCUCAI. Desde su inicio, el Prof. Houssin le ha dado su impronta personal,

con un desarrollo impactante, con gran producción de normativas, muchas de las cuales son de aplicación universal. Sería interminable enumerar la actividad desarrollada por el EFG desde su puesta en marcha. Sin duda España ha sido el país que en la última década ha tenido el crecimiento más vertiginoso en materia de procuración de órganos; de allí que el modelo español ha sido tomado como ejemplo en muchos países, y dentro de España, es probablemente Barcelona donde más se ha desarrollado. Tenemos la satisfacción de que nos acompañe el actual Director de la Organización Catalana de Trasplante (OCAT), el Dr. Jordi Vilardell, médico nefrólogo y especialista en Tx renal.

El Tx cardíaco, sin duda, espectacular y exitoso como todos los otros Tx sólidos, tiene también el problema de la escasez de órganos. Con las distintas medidas terapéuticas que se cuenta en la actualidad cada vez son más los pacientes que llegan a la insuficiencia cardíaca terminal. Esto ha hecho que por un lado el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sea cada día más complejo y, al mismo tiempo, más eficaz.

Paralelamente, se han ido ideando diferentes dispositivos artificiales, en apoyo de la función ventricular. Estos, llamémoslos corazones artificiales, son en la actualidad de aplicación frecuente ya sea como puente para el Tx o para que el paciente llegue en mejores condiciones al mismo, a muchos de ellos se los logra mantener durante años. Es por esto que hemos invitado al Dr. Robert L. Kormos, Profesor Asociado de la Universidad de Pittsburgh, Jefe del Departamento de Cirugía Cardio-torácica, Director del

Programa de Trasplante Cardio-Pulmonar y Director del Programa de Corazón Artificial de la misma Universidad.

Si me preguntaran cuál es el Tx que más desarrollo ha tenido en los últimos tiempos, sin duda diría que el hepático, ya sea con donante vivo, cadavérico, split para trasplantar dos pacientes con el mismo órgano, hígados bio-artificiales a la espera del órgano para Tx, son las tantas alternativas. No escapa al conocimiento de ustedes, que muchos de nuestros médicos han ido a especializarse en Tx hepático a la Universidad de Pittsburgh en EE.UU, en la misma han tenido como compañeros de tareas a quien hoy es el profesional que más Tx hepáticos realiza en EE.UU., el Dr. Charles Miller. En su nuevo centro, el Instituto de Trasplantes de Organos del Hospital Mount Sinai de New York, del cual es el director, lleva efectuados más de 1.500 Tx hepáticos. Tenemos también la satisfacción de contarlos en nuestro simposio.

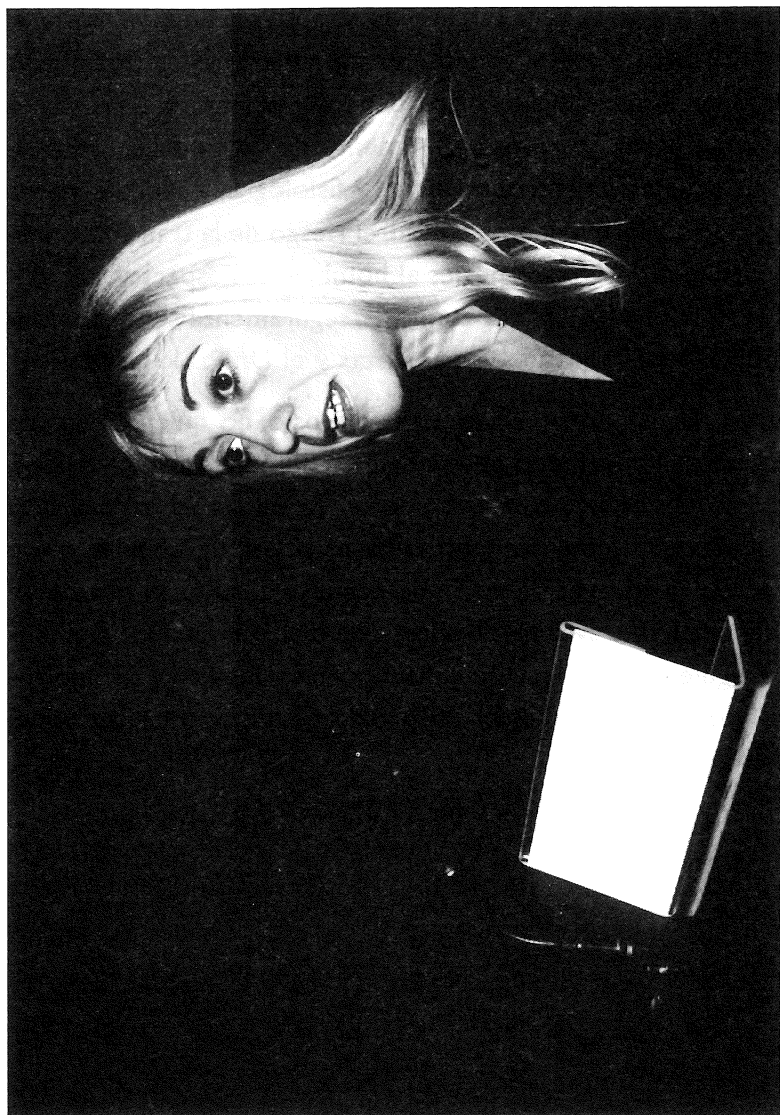
Un párrafo aparte merece la presencia entre nosotros la Dra. Nicole Lefrançois, Directora del Programa de Trasplantes Reno-Pancreático de la Universidad de Lyon, Francia.

En ella vaya el reconocimiento de los numerosos médicos argentinos que nos hemos formado en Francia, cuna del Tx renal. Se atribuye el primer Tx exitoso de riñón al efectuado por Merrill J. en Boston. Cabe mencionar que Merrill se formó en esta materia con el Prof. Jean Hamburger en el Hospital Necker, París, Francia.

Por último, los xenotrasplantes, con todas sus expectativas, sus dudas, sus dificultades. Seguramente con la culminación exito-

sa de los mismos, se verá cerrado en el post-post modernismo, el sueño milenario de esta proeza contra natura de los trasplantes de órganos. Aspectos científicos deberán superarse, tales como los inmunológicos, a través seguramente de los animales transgénicos, la adaptación antropométrica y fisiológica. Aspectos éticos tales como el del manipuleo animal, el riesgo de la transmisión de enfermedades de otras especies al hombre. Los aspectos infectológicos relacionados con las zoonosis, seguramente serán abordados por el Prof. Houssin, los panelistas y el Dr. Pablo Argibay.

Antes de dar por iniciado este simposio, no quiero dejar de mencionar la importancia que tienen los homoinjertos de tejidos, tal vez no tan espectaculares como un Tx de corazón, pulmón o hígado, aunque no menos importante es poder devolver la visión a quien no ve a través de un Tx de córneas, o salvar la vida de un gran quemado a través de un injerto de piel, o evitar una amputación a alguien que padece de un tumor óseo, mediante un implante, tal vez podamos dedicar un próximo simposio a este tema. Muchas gracias.



La Dra. María del Carmen Bacqué, Presidenta de INCUCAI, durante la Primera Sesión

Actividad de procuración y trasplante en Argentina

Dra. María del Carmen Bacqué



La actividad de trasplante es uno de los adelantos más significativos en la ciencia médica de nuestro siglo dada su tremenda importancia en el plano de la salud como también en el conocimiento del universo biológico.

Nuestro país se ha caracterizado por una actividad permanente y progresivamente desarrollista en el plano del trasplante, cabe señalar que ya en la década del '20 se efectuó el primer trasplante de córneas y en 1957 el primer trasplante renal en el Instituto de Investigaciones Médicas con el equipo del Dr. Alfredo Lanari.

Otra característica importante correspondió al estricto marco legal y ético que tuvo la actividad de procuración y trasplante en el país. La primera ley de trasplante fue sancionada en 1977, por la cual se crea el Organismo Nacional de procuración y se determina sus funciones de control y promoción de todas las funciones vinculadas a la donación, distribución, asignación y trasplante de órganos y tejidos.

Es a partir de la década del '80, cuando gracias a los avances inmunológicos se alcanza en la expansión en los trasplantes de órganos sólidos no renales (corazón, hígado) y más recientemente pulmón y páncreas (figuras 1 y 2).

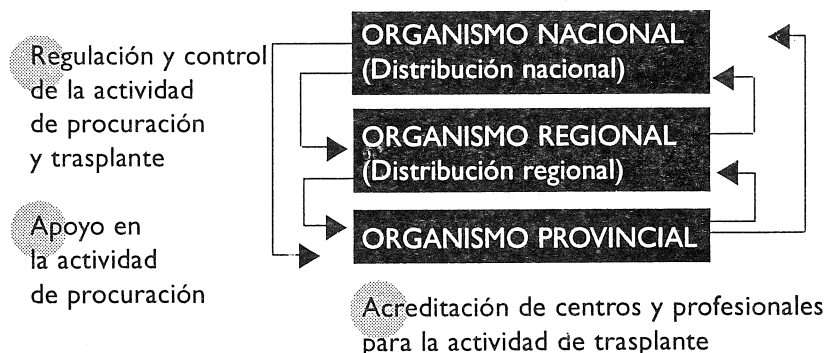
Características del sistema organizativo

El sistema organizativo actual se caracteriza por la existencia de un organismo nacional de procuración que coordina y apoya a los organismos jurisdiccionales ubicados en cada una de sus provincias. Estos se encuentran agrupados en ocho regiones sanitarias a los fines de efectuar la distribución de los órganos y tejidos.

Este tipo de organización asegura la interacción con y entre los diferentes organismos jurisdiccionales, respetando el complejo cuadro de situación multifactorial vinculado a las realidades regionales.

La descentralización como lo establece la Ley Nacional es el instrumento esencial para llevar a cabo la coordinación de la procuración y trasplante a nivel nacional. En tal sentido, el principio de equidad debe ser la base de toda política distributiva y el estímulo y apoyo a toda iniciativa regional para incremento de la donación debe estar claramente enmarcada en las normas que aseguren la calidad del trasplante a lo largo de todo el país.

Organigrama del modelo operativo



El análisis de la evolución de la actividad de procuración revela un incremento sostenido, fundamentalmente en el período que se inicia en 1993, observándose una tendencia positiva a partir de los dos últimos años, alcanzando una tasa de donantes por millón de habitantes de 15.96 PM en 1999 (figuras 3 y 4).

A pesar de la creciente expansión en la actividad de procuración continúa existiendo un hiato entre el número de pacientes en lista de espera y el de trasplante (figuras 5, 6 y 7). La causa más importante de suspensión de operativos continúa siendo la negativa familiar, 26.72% observándose sin embargo un descenso significativo de esta cifra si la comparamos con el año anterior (figura 8).

Los motivos racionales que justifican una actitud negativa hacia la donación son la "desconfianza en la práctica médica" y "desinformación sobre el tema de la donación", siendo el principio de "solidaridad" y "trascendencia" las motivaciones más importantes que la justifican.

Sin duda, corresponde incentivar la acción dirigida hacia la "concientización" y "educación" para tornar más favorable la actitud de la población hacia la donación.

Finalmente, el análisis de los resultados de trasplante, representados en sobrevivencia del paciente e injerto revelan que esta práctica constituye la opción más adecuada para ofrecer a los pacientes que necesitan un órgano para continuar o mejorar su calidad de vida (figuras 9, 10 y 11). Así, la donación y el trasplante constituyen un bien de la comunidad, siendo responsabilidad de todos asumir una postura responsable ante este nuevo camino que nos abre la ciencia.

Fig. I. Evolución de la actividad de procuración y trasplante en la Argentina

1928			1er. trasplante de córnea (Htal. Rawson - Bs.As.)
1948			1er. trasplante de hueso (Htal. Italiano Bs.As.)
1951		1er. Banco Nacional de Córneas y Vasos (M. de Salud de la Nación)	
1957	Ley 17.041	1er. Banco de Tejidos (M. de Salud de la Nación)	1er. trasplante de riñón (Inst. de Investigaciones Médicas "Dr. Lanari")
1968			1er. trasplante cardíaco (Clínica Modelo de Lanús)
1977	Ley 21.541	CUCAI: Organismo Nacional de Procuración	
1980			1er. Programa de Trasplante Cardíaco (Sanatorio Güemes)
1986	Ley 23.464	Modificación del criterio de muerte encefálica	
1987			1er. trasplante cardíaco pediátrico (Sanatorio Güemes)
1988			1ra. ablación multiorgánica (Hospital Italiano)
			1er. trasplante hepático adulto (Hospital Italiano Bs.As.)
			1er. Trasplante hepático pediátrico (Hospital Italiano Bs.As.)

Fig. 2. Evolución de la actividad de procuración y trasplante en la Argentina (continuación)

1990	Ley 23.885	Unico Coord. de Ablación e Implante INCUCAI: Inst. Nacional Central	1er. trasplante cardiopulmonar (Sanatorio Güemes)
1992			1er. trasplante simultáneo de páncreas segmen- tario y riñón (Inst. de Riñón y traspl. Bs. As.)
			1er. trasplante hepático pediátrico con DVR (Htal. Italiano Bs. As.)
1993	Ley 24.193	Modelo descentralizado de procuración	1er. trasplante de pulmón doble (Fundación Favalore)
			1er. trasplante de páncreas
1994			1er. trasplante simultáneo de duodeno, páncreas completo y riñón (Htal. Italiano Bs. As.)
1995			1er. trasplante simultáneo de islotes pan- creáticos y riñón (Htal. Italiano Bs. As.)
1997			1er. trasplante hepato-renal adulto (Htal. Italiano Bs. As.)
1998			1er. Trasplante hepático adulto con DVR (Ibulo der) (Htal. Italiano Bs. As.)
1999			1er. trasplante de intestino
2000			1er. trasplante hepático adulto con DVR (Ibulo izq.) (Fundación Favalore)

Fig. 3. Evolución de la actividad de procuración de órganos sólidos

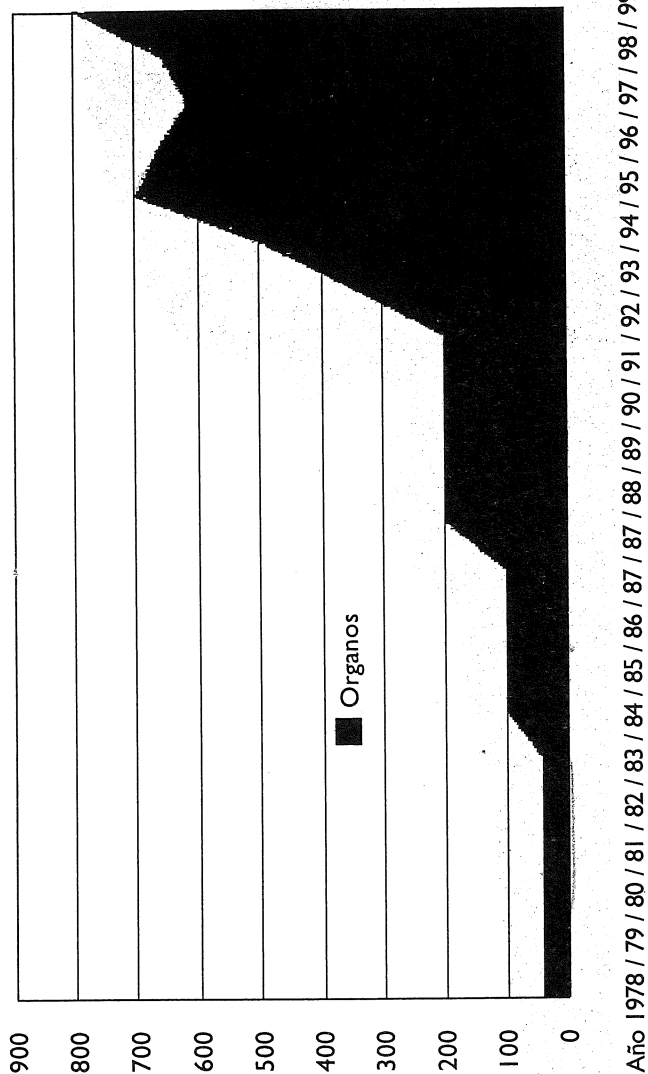


Fig. 4. Evolución de las tasas de procuración de órganos sólidos y tejidos

	1995	1996	1997	1998	1999
Total de donantes efectivos	384	438	474	511	584
Tasa de donantes por millón de habitantes (PMH)	11,17	12,33	13,31	14,15	15,96

Operativos concretados

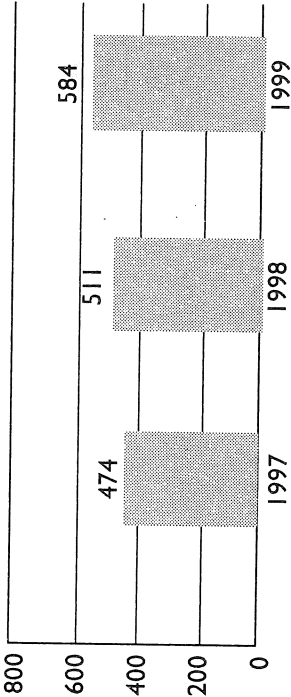


Fig. 5. Relación entre las listas de espera y la actividad de procuración y trasplante

Evolución del número de pacientes

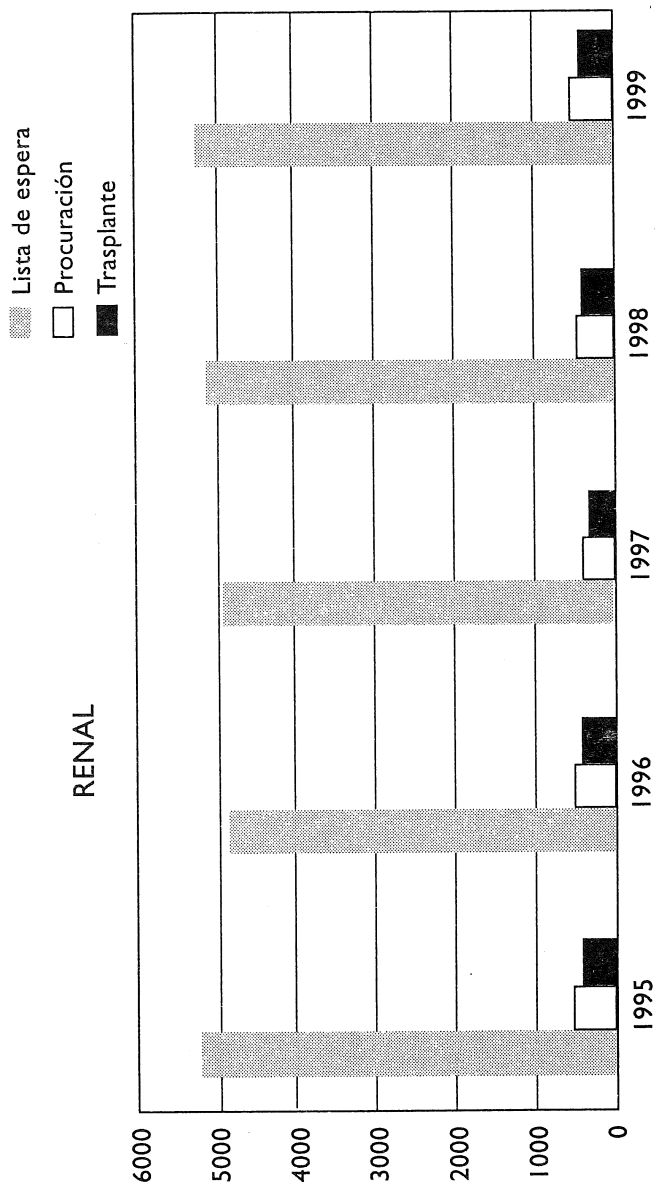


Fig. 6. Relación entre las listas de espera y la actividad de procuración y trasplante

Evolución del número de pacientes

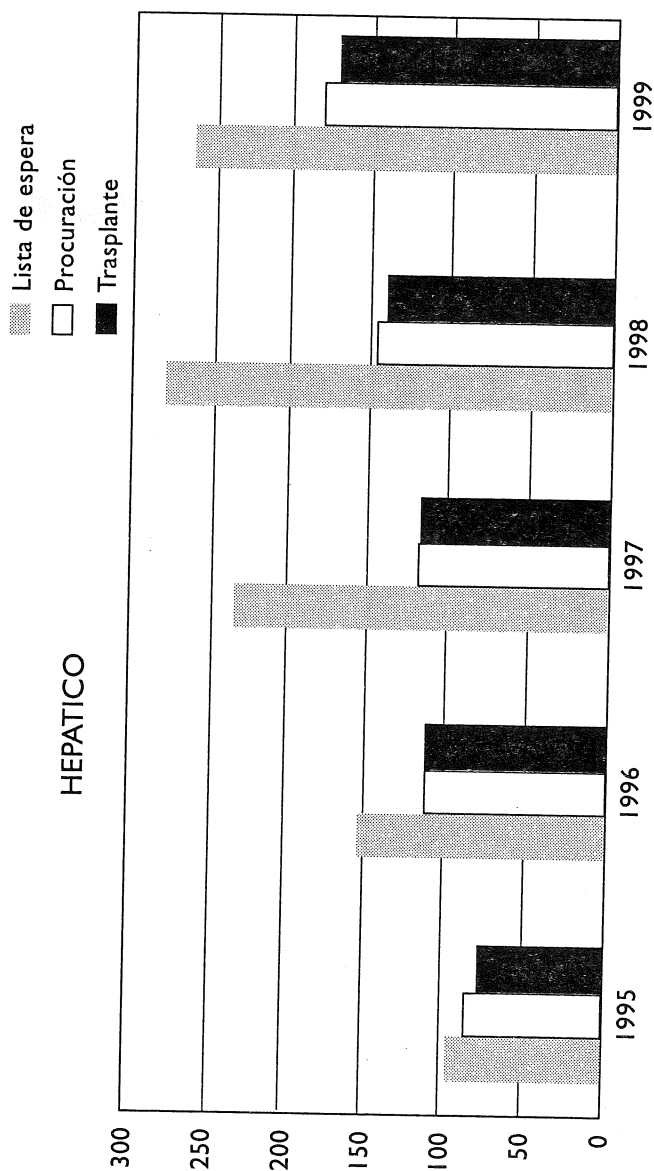


Fig. 7. Relación entre las listas de espera y la actividad de procuración y trasplante

Evolución del número de pacientes

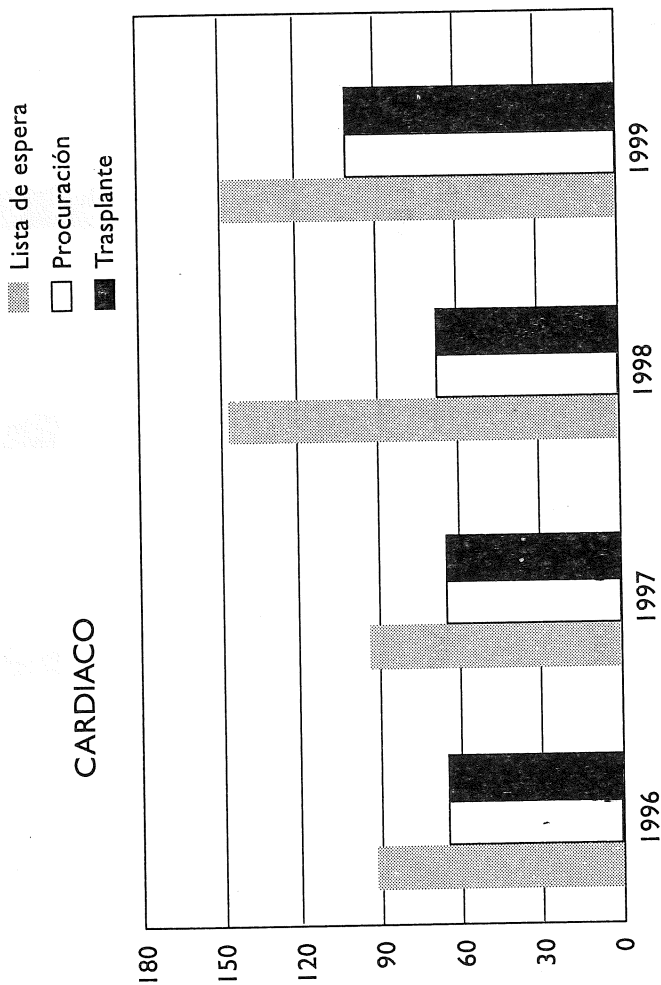


Fig. 8. Evolución de las causas de suspensión de operativos en porcentajes (1995 - 1999)

	1995	1996	1997	1998	1999
Negativa familiar	35,2	35,3	29,1	31,9	26,72
Causas médicas	11,4	13,8	15,8	10,6	11,87
Causas técnicas	1,2	1,6	1,5	4,6	1,03
Causas legales	4,2	1,2	1,4	1,4	0,10
Otras	0	1,8	1,9	0,5	-
Total suspendidos	418	513	469	490	385
Total operativos	801	955	943	1001	969
% suspendidos	52,2	53,7	49,7	48,9	39,73

Fig. 9. Sobrevida de pacientes e injertos (1995 - 1999)

Trasplantes cardiacos
Sobrevida de pacientes

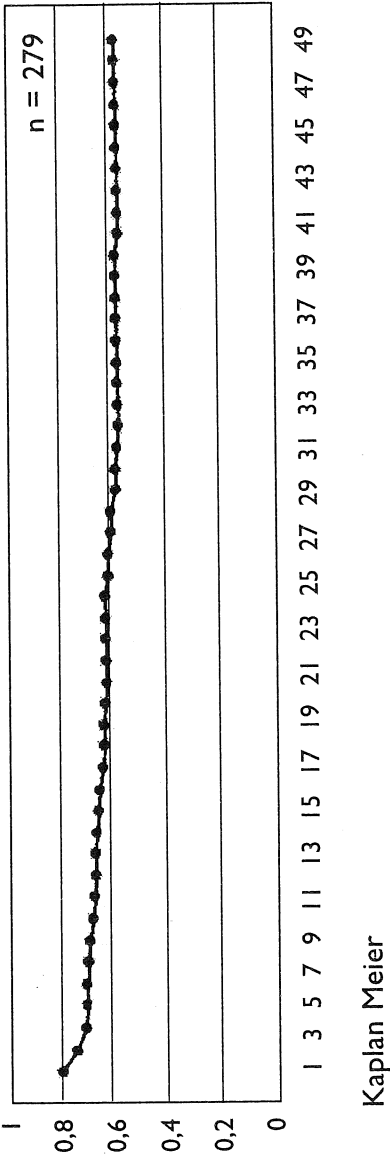
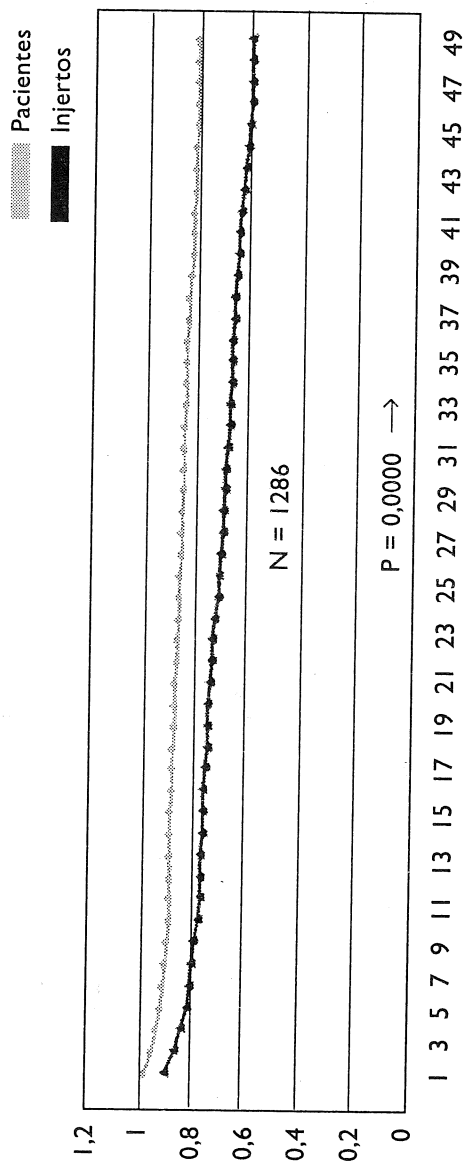


Fig. 10. Sobrevida de pacientes e injertos (1995 - 1999)

Trasplantes renales con donante cadavérico

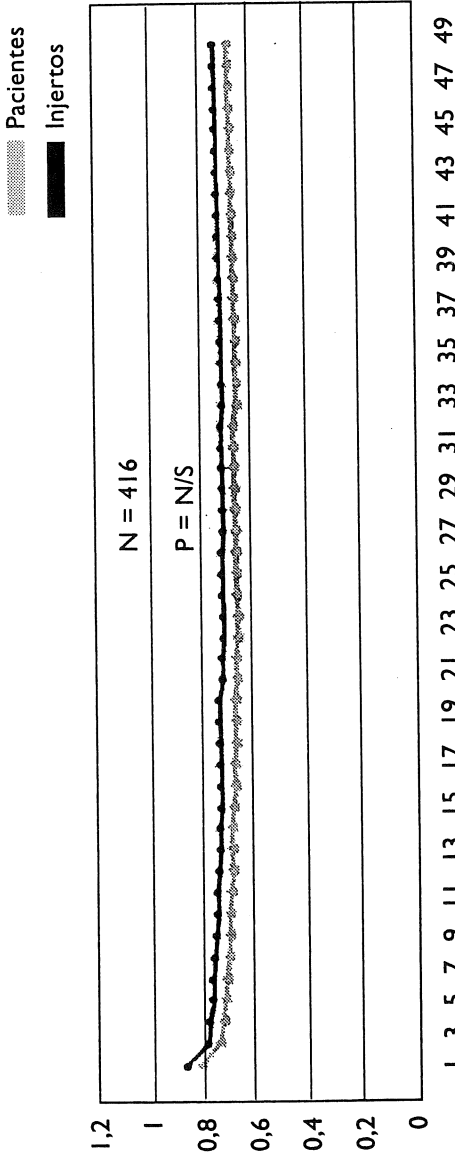
Sobrevida comparativa de pacientes e injertos



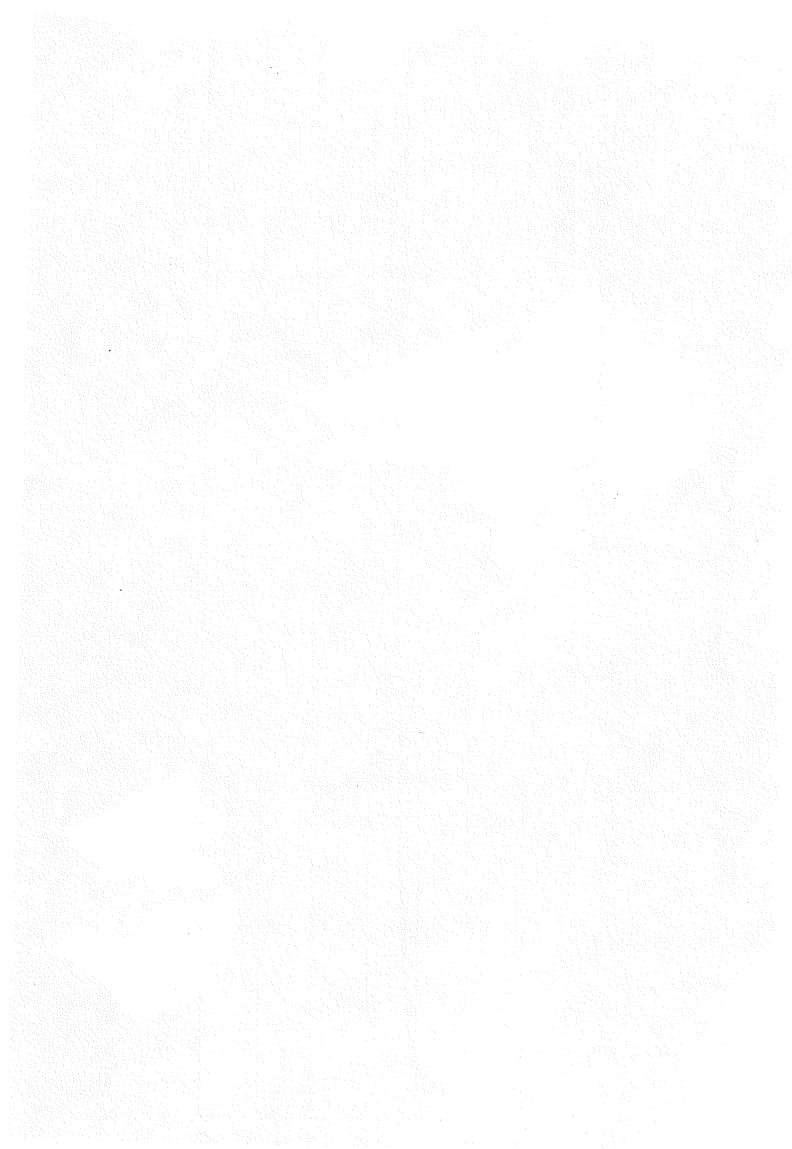
Kaplan Meier

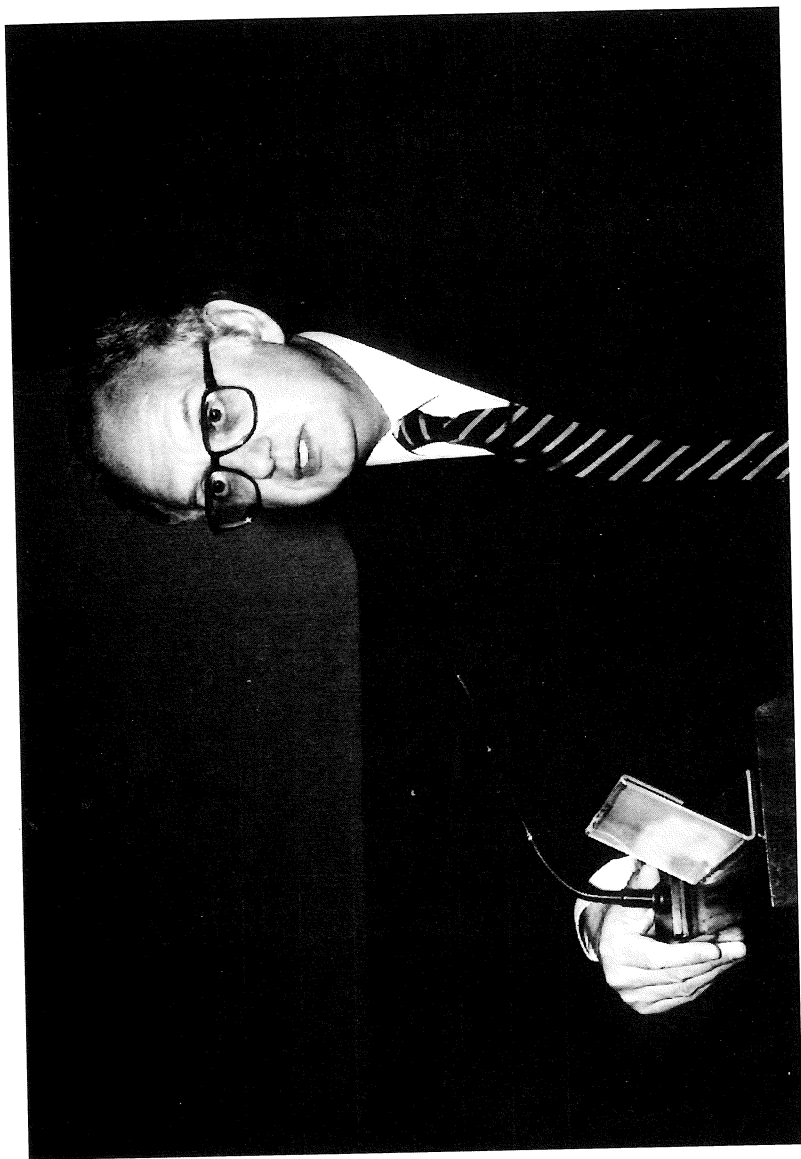
Fig. 11. Sobrevida de pacientes e injertos (1995 - 1999)

Trasplantes hepáticos con donante cadavérico



Kaplan Meier





El Dr. Didier Houssin, de París

La extracción de órganos en el marco de la salud pública: de la autorización a la obligatoriedad

Dr. Didier Houssin

El trasplante es un método terapéutico, cuya eficacia está ampliamente probada hoy en día. Puede prolongar la vida de numerosas personas y les ofrece a los pacientes la esperanza de mejorar la calidad de vida en relación con otras opciones terapéuticas. Se trata de una técnica terapéutica especial, ya que se debe recurrir a un injerto viable. Introduce la necesidad de una tercera persona entre el médico y su paciente. En la mayoría de los casos, esta persona ha muerto en condiciones inusitadas que autorizan justamente la extracción de un injerto viable. En esta exposición se tratará de describir, en primer lugar, las condiciones en las cuales se puede efectuar la extracción de órganos y tejidos hoy en día. En segundo lugar, se examinarán los motivos que hacen que tal extracción no solamente pueda sino que deba ser efectuada. Finalmente, se concluirá con la manera según la cual se debe organizar la extracción en los diversos establecimientos de salud para asegurar máxima eficacia y calidad.

CONDICIONES EN LAS CUALES SE PUEDEN EXTRAER ORGANOS DEL CUERPO DE UNA PERSONA MUERTA

La extracción de un órgano o tejido del cuerpo de una persona muerta con el objetivo de usarlo en un traplante no es un acto trivial. La sociedad comprende que autorizar a los médicos a efectuar este tipo de procedimiento, es autorizar a una transgresión, que sólo se justifica si existe un interés terapéutico superior para uno o varios pacientes.

Por lo tanto, la sociedad definió, a través de leyes y reglamentos, las condiciones específicas en las cuales se autoriza a los médicos a dejar atrás la prohibición tradicional que surge del respeto al cuerpo de una persona muerta.

Con el fin de evitar que los médicos cayeran bajo el peso de la ley penal, una ley de excepción, la Ley de Bioética, promulgada en 1994, especifica los principios que hacen posible tal extracción en nombre de la dignidad del ser humano y del respeto debido a su cuerpo: los donantes de órganos deben expresar su consentimiento para la extracción. Los órganos no deben tener costo alguno. Se debe garantizar el anonimato entre el donante y el receptor.

Los reglamentos establecidos para aplicar esta ley describen específicamente las condiciones de autorización en las cuales deben operar los establecimientos de salud habilitados al extraer órganos y tejidos de los cuerpos de cadáveres humanos, con vistas al trasplante. En ellos se describen las instalaciones y disposi-

tivos de operación específicos, que permiten coordinar los procedimientos de extracción. Se describen las normas de buena práctica de extracción de órganos, especialmente las respectivas tareas de cada uno de los participantes en la cadena que conduce a la extracción de un órgano. Se definen las condiciones en las cuales se garantiza la seguridad sanitaria de los injertos, con el fin de evitar la transmisión de enfermedades infecciosas al receptor. Se compendian las condiciones de distribución y adjudicación de injertos dentro de un espíritu de distribución equitativa, según principios muy respetables, aunque a veces contradictorios. En los casos donde el material se puede conservar, estos reglamentos definen las condiciones de autorización que deben cumplir los centros de conservación o transformación y de transporte, así como los procedimientos con los cuales se puede transferir los elementos tisulares o celulares conservados. Por último, estos reglamentos describen, en particular con respecto a los órganos, las condiciones en las cuales se autoriza a un establecimiento de salud a realizar un trasplante y la manera en que se debe manejar la lista de espera de los receptores.

El comienzo del proceso está particularmente bien formulado, sobre todo las condiciones del diagnóstico de la muerte desde la perspectiva de una eventual extracción de órganos y la obtención del consentimiento, que incluye, a partir de 1998, la consulta obligatoria del *Registre National des Refus* (Registro Nacional de No Consentimiento).

ARGUMENTOS A FAVOR DE LA EXTRACCION DE ORGANOS Y DE TEJIDOS

Los argumentos sanitarios se hallan en primer plano. El valor terapéutico del trasplante hoy casi no se pone en duda. En efecto, es capaz de prolongar la vida de personas amenazadas por la insuficiencia aguda o progresiva de un órgano o de un tejido vital. Es el caso en particular, en que la insuficiencia orgánica se halla más allá de todo otro recurso terapéutico, medicamentoso, quirúrgico o de otro tipo. Las exigencias éticas o prácticas no han permitido, por lo general, llegar a una demostración científica formal mediante la comparación sistemática y prospectiva de grupos de pacientes, algunos con injertos y otros no. Sin embargo, se han podido reunir argumentos muy convincentes con respecto a la capacidad del trasplante de prolongar la vida de ciertos enfermos.

Esta prolongación de la vida se alcanza, la mayoría de las veces, a costa de un riesgo quirúrgico, y de un tratamiento inmunosupresor, cuyas complicaciones de naturaleza infecciosa o tumoral son conocidas. Por otro lado, la reacción inmunológica de rechazo explica la degradación, a veces brutal, por lo general progresiva en el transcurso de los años, de la función del injerto hasta llegar a la anulación de su beneficio. Es el caso en particular de los trasplantes de órganos. Si bien la evolución de las técnicas terapéuticas en cardiología ha reducido, en los últimos años, la necesidad de injertos cardíacos, no ocurre lo mismo en hepatología. Gracias a los progresos recientes, los trasplantes pulmonares, hoy todavía poco numerosos, representan una promesa para el futuro.

La eficacia de los injertos de tejidos es aparentemente aún más fácil de demostrar, siempre que los tejidos —la piel, las válvulas cardíacas, los vasos sanguíneos— puedan desempeñar una función vital en ciertos casos de urgencia.

Los beneficios del trasplante renal también son irrefutables, desde el punto de vista sanitario, aun si no prolonga la vida. Numerosos estudios informaron el hecho de que la calidad de vida posterior al trasplante renal, es en promedio superior a la calidad de vida marcada con continuos tratamientos de diálisis, cualquiera sea su método. La duración promedio de la vida útil de un injerto renal es de alrededor de 10 años. En términos de calidad de vida, el trasplante de córnea también brinda considerables ventajas, ya que le devuelve la autonomía a la persona de edad avanzada, cuya vida cotidiana se ve disminuida de manera significativa por la ceguera.

A estas ventajas sanitarias, se suma, en ciertos tipos de trasplantes, una ventaja en términos de gastos de salud. Si bien la ventaja es difícil de demostrar en los trasplantes de corazón, hígado o pulmón, es aparentemente muy obvia en el trasplante renal o de córnea. En materia de trasplante renal, numerosos trabajos de investigación han demostrado que una vez transcurrido el primer año del trasplante, el costo del año de trasplante es muy inferior al costo del año de tratamiento por diálisis. Dadas las necesidades crecientes en términos de cuidado terapéutico de los casos de insuficiencia renal, es comprensible que, también desde el punto de vista estrictamente económico, se realicen todos los esfuerzos para tratar de desarrollar los procedimientos del trasplante renal.

Este hecho es reconocido hoy en día, como lo demuestra el informe estratégico de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Caja Nacional Francesa de Seguro de Enfermedad), publicado en marzo de 1999.

Al brindar la posibilidad de recuperar la autonomía y permitir que los pacientes se reincorporen a sus actividades laborales o simplemente vivan una vida normal, el trasplante de córnea también puede otorgar, al costo de un procedimiento quirúrgico sencillo y relativamente barato, ventajas significativas en términos de gastos de seguridad social.

La extracción de órganos o de tejidos debe organizarse de manera eficiente dentro del alcance de los procedimientos de alta calidad

¿Cómo podemos efectuar la transición necesaria? ¿Cómo podemos evolucionar desde un procedimiento autorizado a un procedimiento obligatorio? ¿Cómo podemos ir desde la autorización a la obligatoriedad? He aquí los principales desafíos a favor del trasplante dentro del alcance del accionar del *Establissement Français des Greffes* (Instituto Francés del Trasplante) en el seno de los establecimientos de salud, desde mediados de los años '80.

En la Ley de Bioética se define un marco muy estricto para las prácticas médicas en establecimientos de salud dentro del dominio de la extracción de los tejidos, células y órganos del cuerpo humano, con miras al trasplante. La primera tendencia sería considerar de manera totalmente natural que la ley sería mucho más respetada si el procedimiento no se desarrollara. Esta tendencia

encuentra una causa muy obvia en la complejidad que suscita el cumplimiento de las diferentes normas establecidas. Esta causa encuentra una contrapartida en el carácter tranquilizador de la precisión de este marco. A partir del momento en que se adhiere a éste, cada persona asume mucho mejor su responsabilidad, cada participante sabe qué se espera de él, cada uno sabe dónde están los límites que no debe traspasar. No obstante, estas concesiones mutuas no pueden compensar el efecto forzado de un esquema de autorización, de aspecto excepcional, que le da una coloración vagamente anormal a esta práctica.

De la observación anterior, debemos deducir que los recursos propios que nos permitirán justificar el carácter absolutamente necesario de la práctica del trasplante: una eficacia ampliamente demostrada y, de una manera inesperada y afortunada, un costo del trasplante renal inferior al de otros tratamientos de insuficiencia renal crónica terminal.

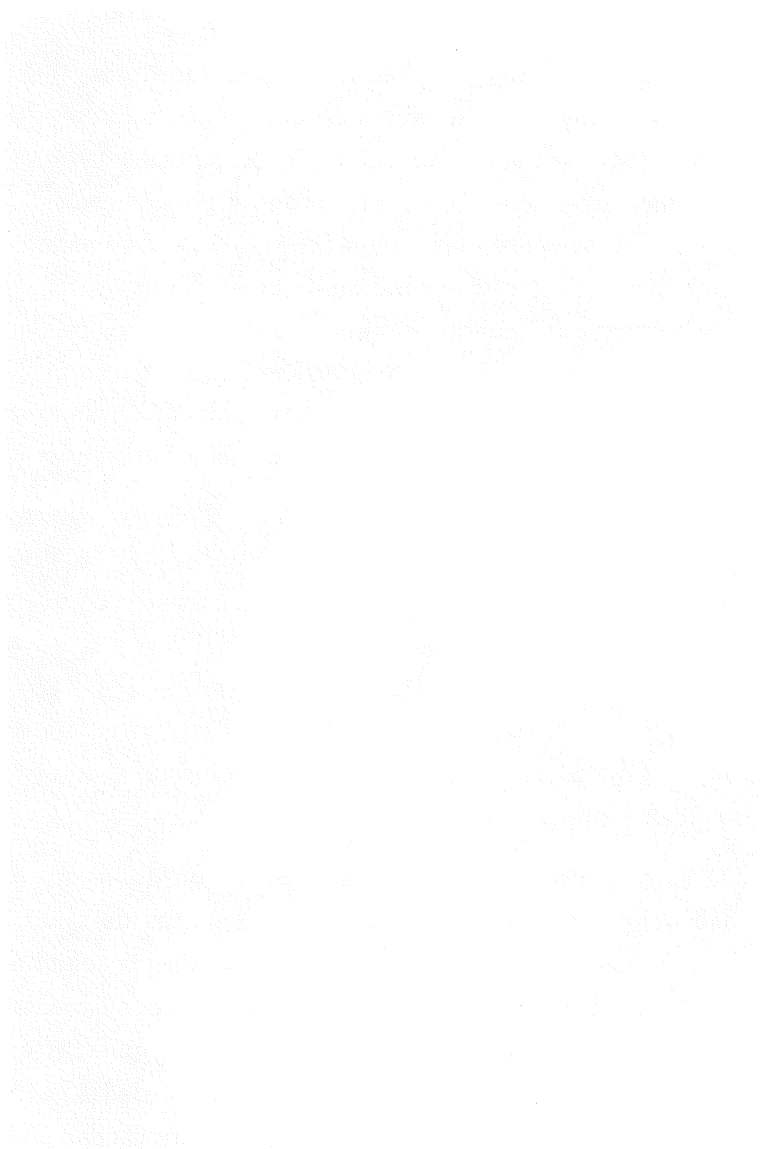
¿Cómo podemos pasar de un procedimiento que, por estar autorizado, ya es reconocido y aceptable, y se practica gustosamente aunque de manera optativa, a un procedimiento de carácter obligatorio, que responda a una misión de salud pública, y cuya dificultad intrínseca está dada por los procedimientos de calidad capaces de asegurar el éxito a lo largo de todas las etapas del proceso? Una vez que se comprende el carácter útil y totalmente aceptable de los procedimientos de extracción, las medidas de calidad, que se han convertido en una práctica extendida en el sector hospitalario de hoy en día, se pueden aplicar perfec-

tamente bien dentro de los establecimientos de salud.

Las etapas bien definidas hacia la extracción de órganos y la estructura horizontal de su ejecución dentro de un establecimiento de salud facilitan el análisis del proceso. La posibilidad de identificar indicadores sencillos resulta evidente por sí misma: la cantidad de muertes cerebrales identificadas en un establecimiento en relación con la cantidad total de muertes reales; la tasa de rechazos expresados cuando se menciona la posibilidad de extraer órganos, la cual representa, por un lado, el nivel de información y de aceptación del público, y por otro, la manera en que las familias abordan este tema en los casos de duelo repentino.

En España, se cuenta con un sistema organizado en forma de red de coordinación inter e intrahospitalaria muy densa. Este sistema se caracteriza por grandes esfuerzos hacia la profesionalización, tales como la inversión en personal calificado a cargo del procedimiento y su capacitación, con el fin de elevar los estándares al nivel máximo de eficacia y calidad. Al comparar el sistema español con el nuestro, resulta fácil medir el camino que todavía nos falta recorrer en nuestro país.

De este modo, el trasplante renal posee un doble motivo: la calidad del cuidado y el control sobre los gastos de salud. Con estos motivos, nos ofrece una oportunidad sin precedentes de acentuar nuestros esfuerzos para mejorar los procedimientos de extracción de órganos del cuerpo de personas muertas en los establecimientos de salud, con el respeto estricto de las normas y con la ayuda de una metodología probada de alta calidad.

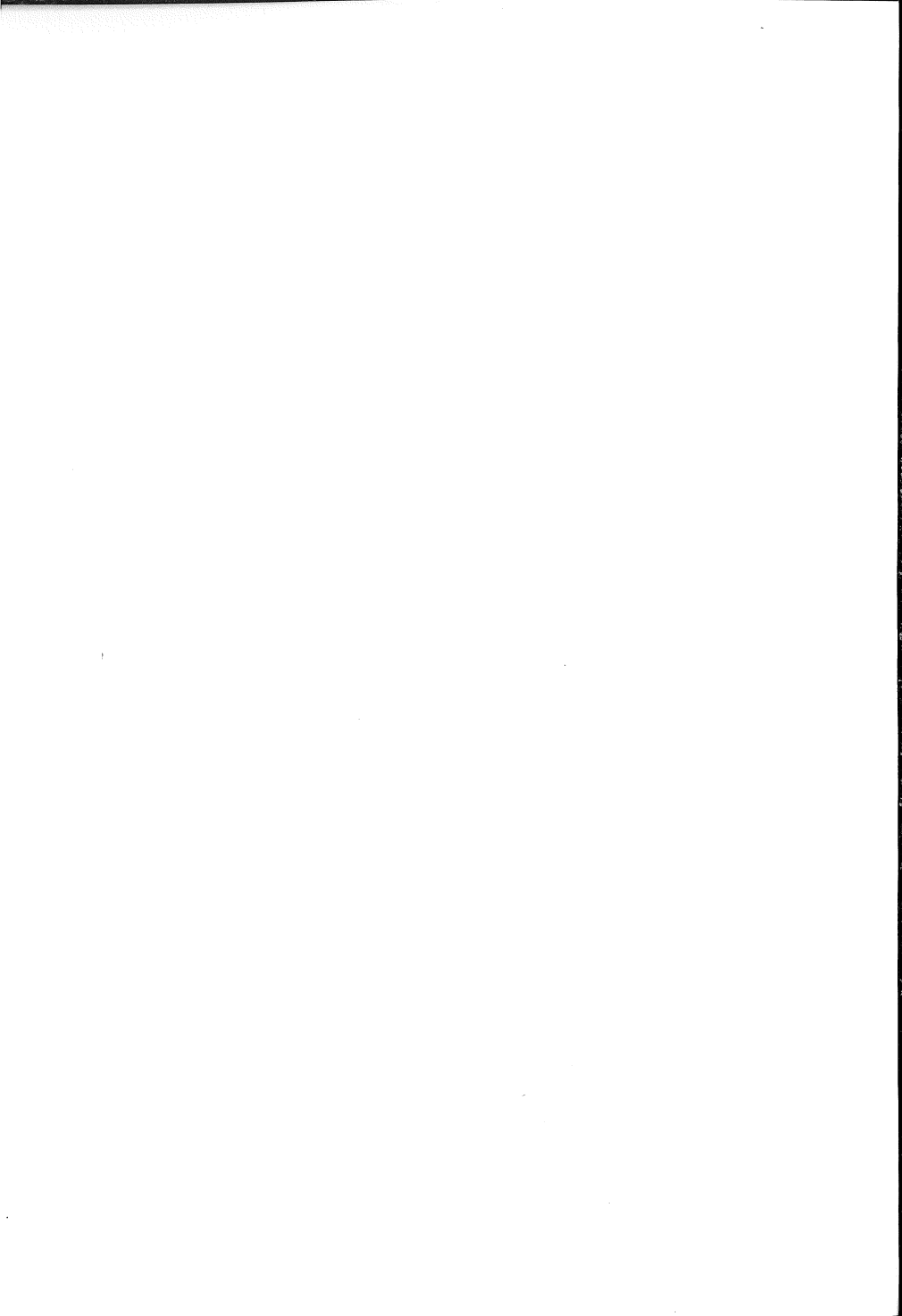




El Dr. Jordi Vilardell durante su intervención

El modelo organizativo y la actividad de trasplante en Cataluña

Dr. Jordi Vilardell



I. ANTECEDENTES HISTORICOS

El primer trasplante renal exitoso realizado en España se llevó a cabo en Cataluña en el año 1965, concretamente en el Hospital Clínic de Barcelona. Cataluña, que cuenta con 6 millones de habitantes y ocupa un área de 31.850 km², es una de las comunidades autónomas en las que está articulado el Estado español, al amparo de la Constitución de 1978 que reconoce el derecho a la autonomía de las nacionalidades y regiones que integran España.

Los progresos técnico-científicos en medicina —especialmente en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas y en el campo de la inmunosupresión— junto con la promulgación en España, en 1979, de la Ley de Trasplantes y el Real Decreto que la desarrolla —donde se establece que el diagnóstico de muerte se puede realizar por criterios neurológicos, reconociendo la muerte encefálica como muerte del individuo— permitieron que en la década de los ochenta el trasplante renal tuviese un gran desarrollo, así como también se empezase a realizar otros tipos de trasplante.

Estos hechos comportaron que en Cataluña, impulsado por los profesionales del ámbito del trasplante y con el soporte de la Administración Sanitaria Catalana, naciese la idea de establecer un sistema que organizase y coordinase todos los aspectos del proceso del trasplante, primordialmente los relacionados con la obtención y la distribución de los órganos —fundamentales para poder incrementar tanto la cantidad como la calidad de los trasplantes—. Este sistema, actualmente consolidado, es lo que llamamos "Modelo Organizativo del Trasplante en Cataluña".

El primer núcleo de este modelo empezó a funcionar en el año 1982, cuando el Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña creó el Programa de Atención a la Insuficiencia Renal Crónica (PAIR) con la finalidad, entre otras, de ofrecer a todos los enfermos renales crónicos una asistencia integrada que les permitiese acceder al tratamiento más adecuado a su situación. Para conseguir esta finalidad, una de las actuaciones fue la elaboración de un Plan de Ordenación de la asistencia a este colectivo de enfermos, especialmente dirigido a fomentar el trasplante renal y la diálisis domiciliaria. El PAIR también creó una Comisión Asesora, entre cuyas funciones estaban la elaboración de criterios comunes de asistencia a los enfermos de insuficiencia renal terminal y la promoción de campañas de educación sanitaria de la población en materia de donación de órganos.

En el año 1984 se regulan los requisitos que deben cumplir los hospitales generadores y trasplantadores de órganos —de acuerdo a lo que establece la Ley de Trasplantes del año 1979—, uno

de los cuales es que en cada hospital debe haber un responsable del proceso de obtención de órganos —el coordinador de trasplantes— y se elaboran protocolos de actuación en obtención, adjudicación y trasplante de órganos.

A medida que esta actividad se va incrementando, surge la necesidad de crear una organización que gestione las listas de espera de los diferentes hospitales con programas de trasplante y que coordine la distribución y el intercambio de órganos entre los centros generadores y trasplantadores, no sólo de Cataluña, sino también del resto del Estado español. Así nace, en el año 1987, el Centro Coordinador de Trasplantes de Cataluña, dependiente del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña, cuya función primordial es la coordinación del intercambio de órganos en todo el territorio español, así como entre España y el resto de Europa.

El incremento de la actividad transplantadora en el resto del Estado español conduce a la puesta en funcionamiento, en el año 1989, de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo del Gobierno español, la cual asume, entre otras, la función de coordinar el intercambio de órganos en todas las Comunidades Autónomas excepto en la de Cataluña.

Esta nueva situación, junto a la necesidad de agrupar y de dar soporte legal a todas las actividades que la Administración Sanitaria catalana venía desarrollando en materia de trasplante de órganos, de tejidos y de médula ósea, conduce a la reestructuración

del Centro Coordinador de Trasplantes de Cataluña, culminando en la creación de la Organización Catalana de Trasplantes (OCA-TT), por Orden del 26 de mayo de 1994 del Consejero de Sanidad y Seguridad Social.

Así, actualmente en España coexisten dos oficinas de coordinación de intercambio de órganos: la ONT que realiza la coordinación en cada Comunidad Autónoma, excepto en la de Cataluña; y la OCATT, que además de llevar a cabo la coordinación en Cataluña también realiza la de todo el territorio español con las Organizaciones Internacionales. La coordinación del intercambio de órganos entre Cataluña y el resto de Comunidades autónomas se realiza a través de la ONT, de acuerdo a unos criterios de distribución consensuados anualmente por los profesionales del ámbito del trasplante y aprobados por la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Esta Comisión, que está integrada por representantes de las 17 Comunidades autónomas y de la ONT, es el foro de discusión y consenso de cualquier tema relacionado con el proceso del trasplante que tiene trascendencia estatal, actuando como vehículo de expresión del espíritu de cooperación interautonómica que preside la actividad de trasplante en España, tanto a nivel técnico-científico como en el ámbito organizativo.

2. SITUACION ACTUAL

Desde los inicios de este modelo se ha fundamentado en la cooperación y el trabajo conjunto de profesionales expertos en

las múltiples disciplinas que intervienen en el proceso donación - trasplante y en la estrecha colaboración entre éstos y la administración sanitaria. Para el funcionamiento del mismo, se dispone de una red que está integrada por:

- **Centros que realizan actividades relacionadas con el trasplante: generadores y trasplantadores de órganos y tejidos, sólo generadores de órganos y tejidos y Bancos de tejidos.**
 - **Coordinadores hospitalarios de trasplante.**
 - **Laboratorio de Histocompatibilidad.**
 - **Comisiones asesoras.**
 - **Organización Catalana de Trasplantes (OCATT).**
-
- **Centros que realizan actividades relacionadas con el trasplante**

Cataluña cuenta con una amplia red de centros que realizan actividades relacionadas con el trasplante. Para realizar estas actividades se debe disponer de una autorización administrativa del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña, de acuerdo con el cumplimiento de unos requisitos técnicos (de infraestructura y de personal) establecidos por disposiciones legales y también en base a criterios de planificación sanitaria.

Esta autorización se concede específicamente según el tipo de actividad a desarrollar, bien sea generadora, trasplantadora o de Banco de tejidos, y dentro de la actividad trasplantadora según el tipo de órgano o tejido a implantar.

• **Coordinadores hospitalarios de trasplante**

La figura del coordinador de trasplantes es una pieza fundamental en el desarrollo y buen funcionamiento de nuestro modelo organizativo. El coordinador es el responsable, dentro de su hospital y área de referencia, de obtener el máximo número posible de órganos y tejidos, así como de garantizar la calidad de los mismos.

Cada hospital de Cataluña autorizado para la obtención y el trasplante de órganos y tejidos dispone de un coordinador, cuyo perfil es el de médico especializado, con dedicación total o parcial a la coordinación, dependiendo del número de programas de trasplante y del volumen de actividad de cada centro. En los centros con mayor actividad el coordinador cuenta con el soporte de un equipo de profesionales integrado por personal médico y de enfermería.

Habitualmente, el coordinador hospitalario está adscrito funcionalmente a la dirección médica de su hospital, siendo independiente de los programas de trasplante que pueda disponer el centro.

• **Laboratorio de Histocompatibilidad**

El laboratorio de histocompatibilidad del Hospital Clínic de Barcelona dispone de autorización como laboratorio de referencia para realizar el tipaje HLA para el trasplante renal en Cataluña. En él se centralizan las listas de espera de cada una de las Unidades de Trasplante Renal (UTR) y se lleva a cabo la coordinación de la distribución renal entre el hospital generador y el hospital trasplantador en el ámbito de Cataluña.

La OCATT sólo interviene cuando la coordinación debe hacerse con otras comunidades autónomas del Estado español o con otras Organizaciones de intercambio internacionales, en cuyo caso realiza las gestiones necesarias para la distribución del riñón y para su traslado al centros trasplantador correspondiente.

• **Comisiones asesoras**

Las comisiones asesoras se constituyen con el objetivo de dotar al Departamento de Sanidad y Seguridad Social de información y asesoramiento exhaustivos en materias sanitarias concretas que le permitan planificar y racionalizar los recursos disponibles con la finalidad de ofrecer a la población el acceso a la asistencia sanitaria más adecuada a su patología.

En materia de trasplantes, se han creado diversas comisiones asesoras con la finalidad de debatir aspectos éticos, legales, científico-técnicos y organizativos relacionados con la actividad del

trasplante y colaborar con la Organización Catalana de Trasplantes (OCATT) en el desarrollo de las funciones que tiene asignadas.

Concretamente existen las siguientes comisiones: una para cada modalidad de trasplante de órganos (riñón-páncreas, hígado, corazón, pulmón); una para el trasplante de córnea; una para la obtención y trasplante de tejido vascular; una para la obtención, bancos y trasplante de tejido óseo; una para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Cada una de estas comisiones está compuesta por profesionales expertos en el tipo de trasplante que se trate y un representante de la OCATT. También existe una específica para la obtención de órganos y tejidos, la cual está integrada por representantes de los coordinadores hospitalarios de trasplantes y de la OCATT.

Para la consecución de su finalidad, estas comisiones tienen, primordialmente, las siguientes funciones:

- Proponer, elaborar y actualizar los criterios médicos de indicación del tipo de trasplante que asesoren, según los resultados de la investigación en nuestro país y de la bibliografía internacional.

Proponer, elaborar y revisar los protocolos de actuación en relación con la obtención, la distribución y el trasplante de órganos y tejidos.

- Velar por la equidad en la gestión de las listas de espera de los

pacientes que están pendientes de trasplante.

- Proponer la realización de estudios referentes a la eficacia de cada modalidad de trasplante.
- Elaborar estudios e informes y prestar asesoramiento en aquellas cuestiones que les sean formuladas por el Departamento de Sanidad y Seguridad Social relacionadas con el trasplante.

• **Organización Catalana de Trasplantes (OCATT)**

El establecimiento, por parte del Departamento de Sanidad y Seguridad Social, de un sistema dirigido a la obtención de órganos y tejidos humanos y el alto nivel científico de los profesionales sanitarios y de los centros hospitalarios catalanes han favorecido el desarrollo de las actividades de trasplante en los hospitales autorizados para la realización de estas técnicas.

Por otro lado, el incremento de pacientes susceptibles de trasplante, la logística requerida para la extracción y el intercambio de órganos y tejidos y la necesidad de racionalizar y rentabilizar los recursos existentes, han evidenciado la conveniencia de contar con una estructura que ordene, planifique y programe las actuaciones sanitarias en materia de extracción y trasplante, así como promueva la donación de órganos y tejidos y vele por el cumplimiento de los derechos de los pacientes sometidos a estos tratamientos.

Con este objetivo, mediante Orden de 26 de mayo de 1994 del Consejero de Sanidad y Seguridad Social, se crea la Organiza-

ción Catalana de Trasplantes (OCATT) dependiente del Area Sanitaria del Servicio Catalán de Salud.

La citada Orden establece que la OCATT tiene como finalidades planificar, ordenar y coordinar las actividades relacionadas con la extracción, la conservación, la distribución, el trasplante y el intercambio de órganos y tejidos humanos para utilizarlos con finalidades terapéuticas y le asigna las siguientes funciones:

- a) La promoción de la donación de órganos y tejidos.
- b) La promoción de la investigación en el campo del trasplante.
- c) La promoción de la elaboración de protocolos de actuación en relación con la extracción y el trasplante.
- d) La ordenación del intercambio de órganos.
- e) La elaboración de propuestas en cuanto a la contratación de servicios, en régimen de concierto, por parte del Servicio Catalán de la Salud con los centros extractores y trasplantadores.
- f) La elaboración de estudios e informes que permitan la planificación de la actividad con el fin de conseguir la máxima rentabilidad de los recursos empleados en este campo.
- g) La elaboración de estudios y propuestas en relación con la puesta en marcha de nuevos programas de trasplante.
- h) El asesoramiento al Departamento de Sanidad y Seguridad Social y a las entidades que éste tiene adscritas en las materias señaladas.

El trasplante, hoy día plenamente consolidado, genera una gran actividad en Cataluña, ocupando un lugar destacado en el mundo desde hace años. Desde el año 1965, que se realizó el primer trasplante renal, hasta finales del año 1999 se han realizado 5.444 trasplantes renales, 1.784 hepáticos, 444 cardíacos, 140 pulmonares y 208 pancreáticos.

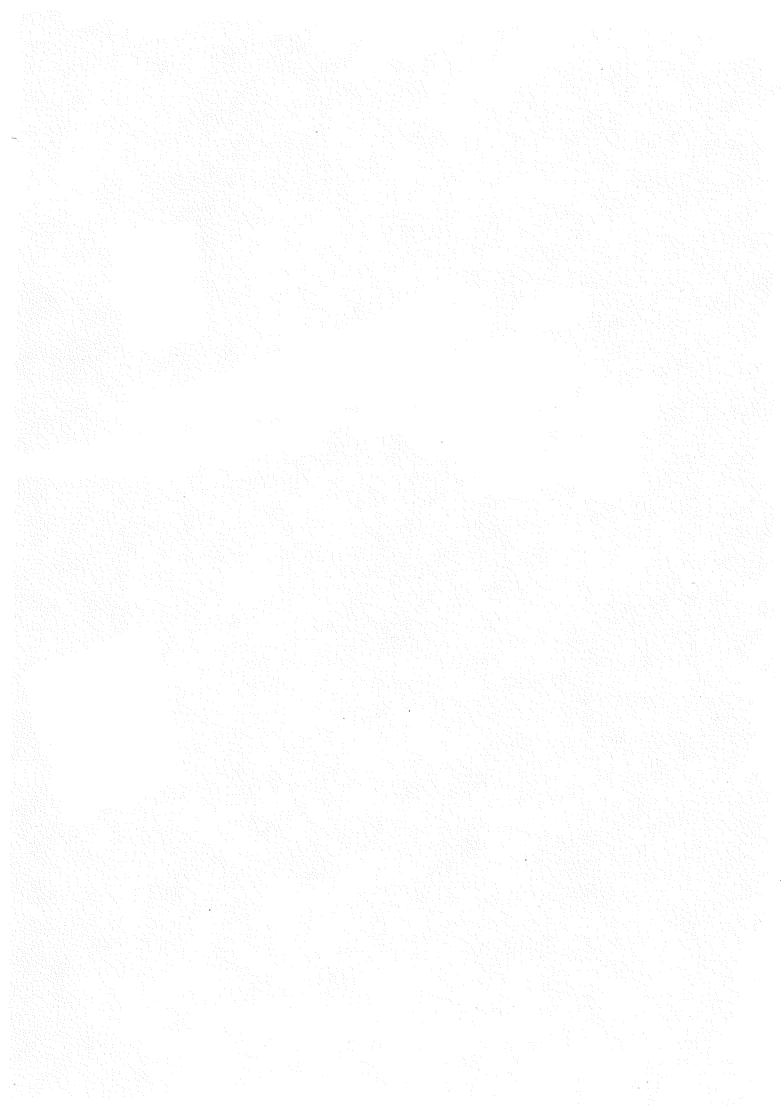
La actividad trasplantadora ha ido aumentando año tras año, observándose en los últimos 4 años un incremento del 13% en el global de órganos trasplantados, pasando de una tasa por millón de población (pmp) de 97 en el año 1996 a 107 en el año 1999.

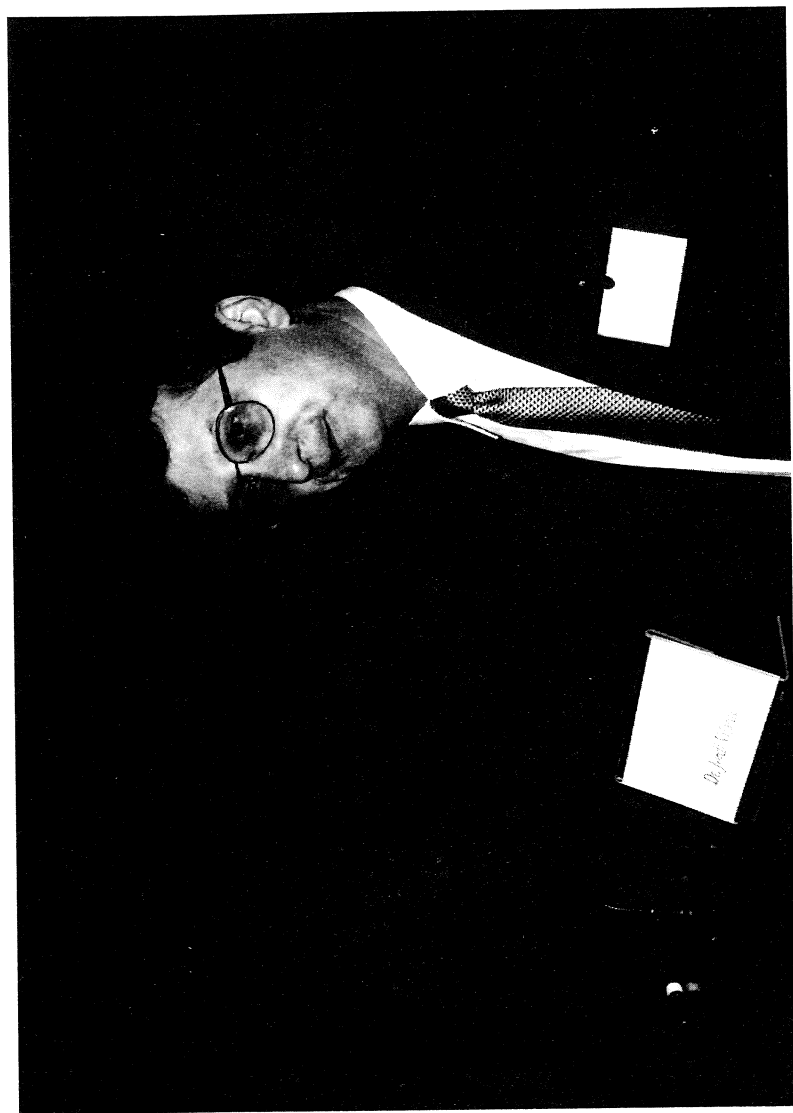
Concretamente, el número de trasplantes realizados durante el año 1999 ha sido de 653. Por tipos de órganos, la actividad ha sido de: 353 trasplantes renales, 195 hepáticos, 58 cardíacos, 30 pulmonares y 17 pancreáticos. Estas cifras representan unas tasas pmp de 58 en trasplante renal, 32 en hepático, 10 en cardíaco, 5 en pulmonar y 3 en pancreático, siendo todas ellas superiores a las del global de España, a la media de las organizaciones europeas y a la media de Estados Unidos.

Por lo que se refiere a la donación, también ha evolucionado positivamente, incrementándose en los últimos 4 años en un 11%. En el año 1999, Cataluña ha tenido una tasa de 37 donantes pmp. Este dato es significativamente superior a la media del Estado, donde el índice ha sido de 34 pmp y a la del resto de organizaciones extranjeras, donde la media se sitúa por debajo de 20.

En conclusión, los buenos resultados obtenidos con el modelo

organizativo del trasplante en Cataluña son debidos a diversos factores. Por un lado, la existencia de profesionales de reconocido prestigio en el ámbito de la obtención y el trasplante y la estrecha colaboración de éstos con la Administración sanitaria y, por otro lado, la excelente relación con las Asociaciones de Enfermos y el contacto frecuente con los medios de comunicación. Todo esto, juntamente con la transparencia de actuación en todo el proceso del trasplante, ha contribuido a crear un clima de confianza y un alto grado de sensibilización en la población hacia la donación.

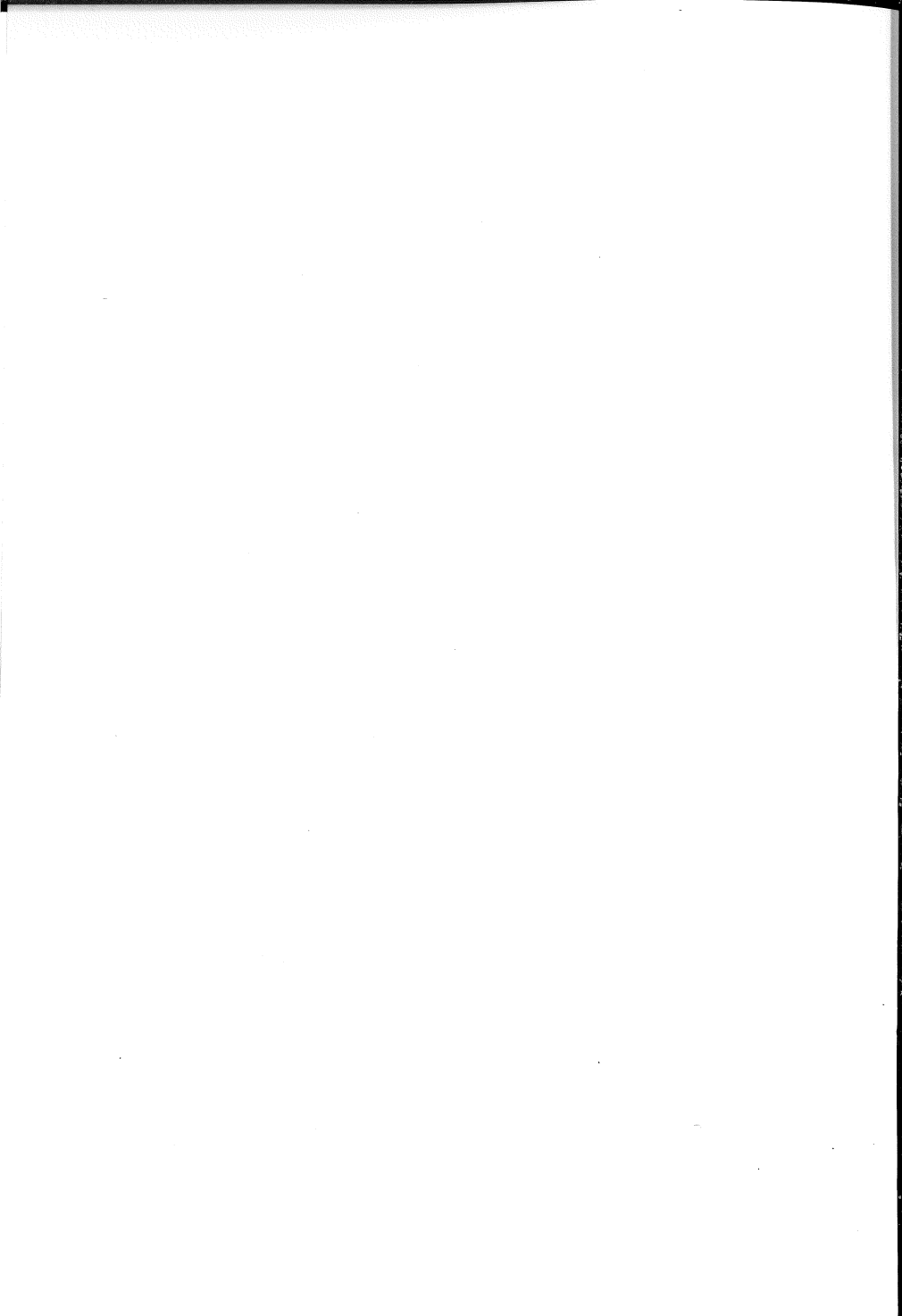




El Dr. Robert L. Kormos

Estado actual de los trasplantes de órganos intratorácicos y corazón artificial

Dr. Robert L. Kormos



La insuficiencia cardíaca congestiva se ha convertido en un problema internacional de proporciones epidémicas. En los EE.UU., más de 4 millones de personas están afectadas con esta enfermedad del miocardio, la cual da cuenta anualmente de 400.000 muertes, más de 40 billones de dólares en gastos por el cuidado de la salud y aun así sólo brinda una supervivencia de 5 años en menos del 50% de los pacientes. Sólo este año se diagnosticarán más de 250.000 casos nuevos, y la única terapia efectiva es el trasplante de corazón, el cual alivia este problema en sólo aproximadamente 3.000 pacientes por año. Si bien los resultados del trasplante de corazón han demostrado incrementar la supervivencia a lo largo de los años, la oferta insuficiente de donantes, aun con criterios de selección de donantes extendidos, ha brindado escaso alivio a la cantidad de pacientes que se están muriendo de insuficiencia cardíaca. En esta diapositiva se observan nuestros propios resultados durante un período de aproximadamente 20 años con una variedad de protocolos inmunosupresores. El resultado más impresionante obtenido recientemente con el uso de FK506 muestra una supervivencia de 8 años en cerca del 60% de

los pacientes. Además, hemos visto que ha aumentado la disminución gradual de mortalidad 30 días después del trasplante cardíaco con nuestra posibilidad de dar de alta a los pacientes en un marco temporal razonable. La duración de la hospitalización ha sido, como pueden observar, de alrededor de 10 días en los últimos tres a cuatro años.

Debido a la necesidad de brindar asistencia prolongada a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, varios centros han desarrollado protocolos como puente al trasplante cardíaco mediante una variedad de dispositivos de asistencia cardíaca mecánica. Entre éstos se encuentran tanto el corazón artificial total como los dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Para el infarto agudo de miocardio y el shock cardiogénico existe una cantidad de dispositivos basados en el principio de las bombas centrífugas y la oxigenación a través de la membrana extracorpórea. Además, se están desarrollando otros dispositivos, los cuales suministran compresión extracardíaca directa. Asimismo, se está reconociendo la potencial utilidad de la contrapulsación aórtica directa, tanto en forma posquirúrgica temprana como para la estabilización prequirúrgica de pacientes de alto riesgo. En la condición de insuficiencia poscardiotómica, tanto el Abiomed como el dispositivo neumático paracorpóreo fabricado por Thoratec han logrado un amplio campo de aplicación. Ambos dispositivos fueron configurados para usarse en el lado izquierdo solo, en el lado derecho solo o como soporte biventricular. En los pacientes que requieren de un puente al trasplante cardíaco, el sistema neumático paracorpóreo de Thoratec brinda una flexibilidad considera-

ble para los pacientes con insuficiencia de ambos lados, en tanto los sistemas semi-implantables Novacor y HeartMate son los más usados para soporte extendido. El corazón artificial total aún está por alcanzar un uso clínico extendido, no obstante lo cual el sistema Cardiowest se está usando en algunos centros aislados. El corazón artificial total recientemente desarrollado por Abiomed pronto llegará a la investigación clínica. Finalmente, se puede concebir el uso de estos dispositivos como una solución permanente a la insuficiencia cardíaca congestiva o por lo menos como una solución temporaria prolongada. Actualmente, existen dos protocolos, uno con Novacor y el otro con Heartmate, dos sistemas eléctricos. Los pacientes que no se consideran buenos candidatos para el trasplante de corazón, son aptos para incorporarse en estos ensayos.

La estrategia de usar dispositivos como puente al trasplante cardíaco ha suministrado la máxima cantidad de experiencias en pacientes. En este marco, se implanta el dispositivo de asistencia mecánica para reducir el riesgo extremo de mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva, pero también para reducir la morbilidad del período de espera para el trasplante de corazón. Además, sólo se producirá una utilización extendida de estos dispositivos si se puede demostrar que reducen el costo de hospitalización de un grupo de pacientes críticamente enfermo, en tanto promueve al mismo tiempo la rehabilitación de los pacientes tanto en la esfera metabólica fisiológica como en la esfera cardíaca. Finalmente, el objetivo final es mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva severa.

La experiencia mundial del uso de soporte circulatorio mecánico se presenta aquí con nuestra propia experiencia general. Como se puede observar, el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh ha acumulado aproximadamente el 5% de la experiencia mundial con el uso del corazón artificial total Novacor, y los dispositivos Thoratec y HeartMate. Como se indicó con anterioridad, se puede usar el soporte mecánico en una cantidad de condiciones diferentes, que dependen en cierto modo del proceso de enfermedad primario. Entre las patologías cardíacas primarias de los pacientes con soporte mecánico se incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva en estadio terminal severo con potencial compromiso orgánico final, procesos inflamatorios incluida la miocarditis aguda, pacientes con infarto agudo de miocardio o pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca poscardiotómica. La utilización de soporte circulatorio mecánico puede tomar luego tres caminos sobre la base de varios factores temporales determinantes de los efectos de la patología sobre el miocardio, entre los cuales se encuentran la recuperación de la insuficiencia cardíaca, el puente al trasplante de corazón o el uso prolongado o permanente. Los factores temporales determinantes del resultado dependen, por ejemplo, de la histopatología, así como de si se trata de un proceso inflamatorio isquémico o no isquémico, de la respuesta genética del miocardio a la descarga por parte del dispositivo de asistencia ventricular y finalmente de la respuesta de adaptación del corazón, desde un punto de vista arquitectónico estructural y fisiológico, todo en respuesta a la descompresión y al reposo suministrados por el dispositivo de asistencia mecánico.

La compleja respuesta fisiológica a la descarga incluye el mejoramiento del funcionamiento orgánico final, el restablecimiento del medio neurohumoral y la reducción de la resistencia vascular pulmonar. Asimismo, se puede incluir el restablecimiento del equilibrio electrofisiológico.

Nuestro propio equipo de la Universidad de Pittsburgh utiliza un enfoque multidisciplinario para este problema. En este enfoque se combinan el equipo de cardiología especializado en insuficiencia cardíaca, los recursos para los pacientes ambulatorios y un grupo de bioingeniería clínica, con nuestro equipo de cirugía y una interfaz con el servicio de enfermedades infecciosas. Después de la cirugía, durante la recuperación del paciente, trabajamos en forma estrecha con el servicio de enfermería y farmacia, el equipo médico de cuidado crítico, un asistente social experimentado y los servicios de rehabilitación de los pacientes ambulatorios. Además, tenemos una estructura compleja en el lugar para evaluar nuestros resultados. La información de una base de datos pretrasplante, combinada con información quirúrgica del procedimiento del implante, y los factores predictivos de resultados durante la estadía en el hospital, fluye a una base de datos que almacena tanto datos clínicos ingresados por nuestros enfermeros e ingenieros como datos obtenidos de varios laboratorios. Nuestro coordinador de datos coordina esta información, a la cual luego podemos acceder como cirujanos, ingenieros biomédicos y otros científicos investigadores.

Me gustaría revisar los resultados de nuestra propia institu-

ción, la cual trabaja extensamente en el área del puente al trasplante cardíaco, antes de analizar algunos de los resultados específicos con varios dispositivos de asistencia. Nuestra mayor experiencia hasta la fecha es con el sistema de asistencia ventricular izquierda, Novacor, el cual estamos usando desde 1987. Hasta el momento, hemos realizado 80 implantes con este dispositivo, y el 76% de los pacientes aptos para el trasplante alcanzó el objetivo. El 87% de los pacientes que se sometieron al trasplante fueron dados de alta con éxito, en tanto el 24% de los pacientes falleció mientras esperaba el trasplante, primariamente debido a una disfunción multiorgánica progresiva, con frecuencia relacionada con insuficiencia cardíaca derecha. Esta serie se realizó extensamente en la primera era, en una época en que la terapia por defecto era el dispositivo de asistencia ventricular izquierda solamente, sin una estrategia real para usar dispositivos de asistencia biventricular o el corazón artificial total. La cantidad promedio de días con el soporte fue de 92. En 1990 comenzamos a usar el dispositivo de asistencia ventricular izquierda paracorpóreo Thoratec, y desde entonces 25 pacientes recibieron este dispositivo como puente al trasplante cardíaco. El 78% de estos pacientes fue trasplantado, y el 100% de los pacientes trasplantados fue dado de alta después del trasplante. El 13% falleció con el dispositivo mientras esperaba el trasplante, y el período promedio con el soporte fue de 81 días, dos pacientes fueron dados de alta con éxito, uno de ellos con una supervivencia prolongada. Recientemente, comenzamos a usar el dispositivo eléctrico ventilado de asistencia ventricular izquierda HeartMate ("Vented Electric Left Ventricular As-

sist Device") y hasta ahora realizamos 6 implantes. Ningún paciente murió con el dispositivo, dos fueron trasplantados y ambos fueron dados de alta después del trasplante. Una vez más, el período promedio con el soporte es de aproximadamente 90 días.

Como se mencionó con anterioridad, hemos tenido una larga experiencia con el uso del dispositivo de asistencia ventricular izquierda, por defecto, sin soporte ventricular derecho. Aprendimos de esta experiencia que todos los dispositivos de asistencia ventricular izquierda producen una disfunción del ventrículo derecho, basada en el desplazamiento septal y en la insuficiencia de la válvula tricúspide del corazón. Por otra parte, el dispositivo de asistencia ventricular izquierda tiene tanto éxito en reducir la presión de llenado del lado izquierdo, la presión de enclavamiento, la presión de la arteria pulmonar y, por lo tanto, en reducir la poscarga ventricular derecha, que incrementa la actividad del ventrículo derecho. También aprendimos de esta experiencia que en los pacientes extremadamente enfermos con complicaciones premórbidas de falla multiorgánica y estados altamente inflamatorios producidos por bypass cardiopulmonar e insuficiencia cardíaca, se produjeron la liberación de endotoxinas y la activación de interleuquinas, que son inhibidores directos de la contractilidad ventricular derecha. Además, aparece constricción vascular pulmonar en presencia de estas sustancias, lo cual da como resultado una pérdida de la reducción de la poscarga ventricular derecha y, por consiguiente, insuficiencia ventricular derecha. Por esta razón, hemos reconocido que los dispositivos de asistencia biventricular son importantes en ciertas situaciones, en particular, cuando la

presión de la arteria pulmonar es baja, con una pobre fracción de eyección ventricular derecha en presencia de shock cardiogénico, con disfunción orgánica final, con miocarditis de células gigantes en pacientes con insuficiencia primaria aguda después del trasplante y en aquéllos, cuya función pulmonar está severamente comprometida antes de la cirugía para implantar el dispositivo. Asimismo, si la implantación del dispositivo pone en peligro el suministro sanguíneo coronario en pacientes con compromiso de los conductos arteriales, se prefieren los dispositivos biventriculares debido al riesgo de arritmias.

Esta es nuestra experiencia con el dispositivo de asistencia biventricular Thoratec desde 1990. De un total de 36 implantes realizados, el 56% fue trasplantado, y el 83% de los trasplantados fue dado de alta. El 40% de los pacientes murió con el dispositivo debido a complicaciones de disfunción sistémica multiorgánica progresiva o infección. El período promedio con soporte fue de 68 días.

Por lo tanto, nuestra estrategia para utilizar un dispositivo de asistencia ventricular en modo univentricular o biventricular depende de la presentación del paciente. Aquéllos que están extremadamente enfermos, con shock o presentan una disfunción sistémica multiorgánica, reciben un dispositivo de asistencia biventricular; en tanto en los pacientes estables se realizan todos los esfuerzos posibles para insertar un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

El tema principal relacionado con la utilización de dispositivos

de asistencia ventricular es el desempeño de éstos en la situación crónica. Queda sin resolver una cantidad de temas potenciales con respecto a la fiabilidad mecánica, la fiabilidad biológica, la calidad de vida y el hecho de si el corazón se recuperará por períodos prolongados de soporte o no.

Con respecto a la fiabilidad mecánica, se dispone de datos insuficientes a largo plazo para comprender el desempeño prolongado del regulador con sus modos de función, así como la interferencia de fuentes externas. La vida útil de la batería es limitada, y es necesario efectuar mayores desarrollos en particular en esta área. Los componentes internos son razonablemente fiables con respecto a las membranas flexibles, los conductos valvulares y los cojinetes, y las cámaras de cumplimiento. Sin embargo, también se deben comprobar el desempeño prolongado de una cámara de cumplimiento y la transmisión trascutánea de energía. Hemos encontrado que en las bombas que tienen componentes externos compuestos de tubos y conectores, la infección sigue siendo un pobre eslabón principal con respecto al resultado a largo plazo.

Quizás más importante que la fiabilidad intrínseca del dispositivo son su fiabilidad y desempeño en el marco biológico. Siguen los desafíos para resolver los problemas de las infecciones, la tromboembolia, la arritmia, la hipertensión y el hecho de si a un grupo determinado de pacientes le corresponde un corazón artificial total o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Con la nueva tecnología que provee una reducción de la pulsatilidad, en particular con las bombas de flujo axial, aún se debe documen-

tar extensamente la respuesta fisiológica de este tipo de perfusión.

Con el fin de observar algunas de estas situaciones en nuestra propia población de pacientes, examinamos nuestros resultados obtenidos en la época de utilización del dispositivo de asistencia ventricular izquierda Novacor entre 1987 y 1994. Un total de 43 pacientes recibió un dispositivo Novacor en comparación con 37 pacientes en 1995 y 1999. Ocurrieron diferencias significativas en estas poblaciones con respecto a un período más prolongado de soporte en inotrópicos preimplante en el segundo grupo, un porcentaje mayor con cardiomiopatía isquémica y una duración del soporte media y mediana mucho más prolongada. El porcentaje de pacientes con soporte durante más de 120 días es superior al 50% en la época más reciente y de sólo el 23% en la época anterior. Es decir, casi el 50% de los pacientes de la segunda época fue dado de alta del hospital después del implante, en tanto solamente el 17% fue dado de alta en la primera época. La mortalidad por implante sigue siendo aproximadamente la misma, y el porcentaje de trasplantes también sigue siendo aproximadamente el mismo.

Sin embargo, la mortalidad de pacientes con trasplantes ha aumentado con el uso de estos dispositivos crónicos. Si observamos específicamente a aquellos pacientes que fueron dados de alta del hospital antes del trasplante, vemos que si bien 6 pacientes, el 83%, no volvieron a ingresar en el hospital, el período ambulatorio principal fue de 68 días.

En la época más reciente, 16 pacientes fueron dados de alta del hospital, pero solamente el 19% no volvió a ingresar por una

razón u otra. Estos es, obviamente, una consideración importante, cuando se analiza la relación costo-beneficio de este tipo de dispositivos a largo plazo. Es necesario resolver muchos temas con respecto a la utilización crónica de estos dispositivos.

Uno de estos temas es la presencia de hipertensión. Comenzamos a notar que todos los pacientes con dispositivo de asistencia ventricular tenían algún riesgo de desarrollar hipertensión posimplante. La incidencia de la población con Novacor fue del 74%, la de la población que tenía el dispositivo de asistencia ventricular izquierda Thoratec fue del 38%, y la del grupo Bivad de Thoratec fue del 67%. La hipertensión se comenzaba a notar en el término de una semana a diez días después de la implantación y con frecuencia ésta se observó a pesar de una autodiuresis paradójica. El manejo de estos pacientes es algo complejo. En muchos casos, un agente solo fue adecuado, pero en algunos casos se usaron dos agentes, y en un pequeño porcentaje se requirieron tres o más agentes, en tanto aproximadamente un tercio no requirió tratamiento para la hipertensión. El tratamiento tradicional de la hipertensión es una combinación de agentes inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales cálcicos y betabloqueantes y/o agentes alfa-agonistas o la hidrolazina. La hipertensión afecta claramente la calidad de vida, y aunque no se conoce bien el mecanismo, se sospecha que una combinación de mecanismos centrales y periféricos contribuye al desarrollo de esta complicación.

Como establecimos con anterioridad, aún no se ha determinado completamente el campo de aplicación de un corazón artificial

total, y aunque muchos pacientes sobrevivan a la implantación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda, permanece sin documentarse la inferencia a largo plazo con respecto a la función y el desempeño del ventrículo derecho. En un sentido, el dispositivo de asistencia ventricular izquierda no elimina la enfermedad del corazón, y existe un potencial de síntomas isquémicos progresivos de infarto de miocardio, dolor o arritmia y de tromboembolia o enfermedad valvular. Si bien hay muchos estudios buenos que muestran que el ventrículo derecho se desempeña bien después de la implantación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda, la capacidad de ejercicio a largo plazo puede verse afectada por una insuficiencia moderada del ventrículo derecho.

Al examinar el tema de la calidad de vida, si bien la calidad de vida mejora con claridad inmediatamente después de la implantación, la percepción prolongada del dispositivo empeora con el tiempo a medida que aparecen eventos adversos. Los pacientes están preocupados por las infecciones, la privación del sueño, el malfuncionamiento del dispositivo y el ruido de estos sistemas. Desde el lado positivo, los pacientes informan, sin embargo, un mejor funcionamiento el 97% del tiempo y estarían de acuerdo en tener un dispositivo similar con una enfermedad similar. El 90% de los pacientes tuvo una mejor perspectiva de la vida una vez que se resolvieron los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Volvamos atrás y observemos algunos temas más críticos relacionados con la implantación prolongada de dispositivos de asistencia ventricular. Aproximadamente el 62% de los pacientes que

son dados de alta después de recibir un dispositivo de asistencia ventricular izquierda mientras esperan un trasplante, vuelven a ingresar en el hospital dos o menos veces después del alta hospitalaria, y el 82% de las reinternaciones se da en alrededor de un tercio de los pacientes. Entre las causas de las nuevas internaciones se encuentran las siguientes: infección, una minoría con problemas neurológicos, algunos pacientes con arritmia, internación para ajustar los niveles de anticoagulación y una variedad de otras causas, incluidos trastornos hemodinámicos y gastrointestinales, y malfuncionamiento del dispositivo. Del porcentaje de pacientes que vuelve a internarse por lo menos una vez por diversos eventos adversos, la mayor cantidad es por infección con un 50% de pacientes de alta durante más de 90 días.

Los pacientes pueden volver a internarse por lo menos por un episodio de infección. El 25% vuelve a internarse por lo menos por un episodio de problema neurológico, el 20% por arritmia, y el 30% por problemas de coagulación. Como el período en que el paciente tiene el dispositivo se extiende y además el paciente es dado de alta más tarde, la probabilidad de nuevas internaciones aumenta. Los pacientes que llevan el sistema durante menos de 2 meses desde el alta hospitalaria vuelven a internarse, en promedio, una vez, pero si son dados de alta después de más de 4 meses, muy probablemente cada paciente volverá a internarse más de 6 veces.

No hubo nuevas internaciones aproximadamente en sólo el 30% a los 2 meses. De los 22 pacientes dados de alta con Nova-

cor, 14 volvieron a internarse, 3 por razones infecciosas, 2 por causas neurológicas, 3 por arritmia y 3 por anticoagulación. La ausencia de reinternación por infección en un paciente dado de alta es de aproximadamente el 45% a los 6 meses. La mayoría de estas infecciones son infecciones causadas por los tubos o mangueras. Estas infecciones producidas por las mangueras fueron de nuevo del 75% después del alta. La presencia de una infección causada por una manguera es extremadamente importante, dado que afecta las tasas de éxito de los trasplantes. En los pacientes que fueron dados de alta del hospital, aproximadamente el 50% presentó una infección causada por una manguera. El 56% de los que tuvieron una infección causada por una manguera, fue dado de alta después del trasplante, frente al 91% que no presentó ninguna infección causada por una manguera. Sólo el 15% de los pacientes que permanecieron en el hospital tuvo infecciones causadas por las mangueras, y éstas fueron relativamente menores. En ambos, con o sin infección, hubo aproximadamente un 85% de éxito en el alta hospitalaria después del trasplante. Otra faceta interesante es que los pacientes que desarrollaron infecciones causadas por las mangueras presentan una incidencia mayor de infección del torrente sanguíneo. A los seis meses, los pacientes que no tenían infecciones causadas por las mangueras, tampoco tenían en un 85% infecciones del torrente sanguíneo, en tanto sólo el 40% de los pacientes con infecciones causadas por una manguera no tenía una infección del torrente sanguíneo. En una experiencia grande, multicéntrica, del estudio con Novacor para la aprobación previa a la comercialización (PMA), podemos obser-

var que a los seis meses el 80% no presenta infecciones causadas por mangueras. No obstante, solamente el 50% no presenta infección sistémica.

En resumen, la infección en pacientes con soporte crónico da cuenta del 30% de las reinternaciones y en nuestra experiencia, esta tasa de infecciones crónicas causadas por mangueras es del 25%. Esto afecta claramente la calidad de vida, es un riesgo de tromboembolia posterior y está asociado con un riesgo de infección del torrente sanguíneo. Entre otras tácticas para eliminar este problema se encuentran la iluminación de la manguera toda junta, con el fin de reducir la irritación cutánea crónica o desarrollar métodos para mejorar la interfaz cutánea.

Como mencionamos, entre otras causas de reinternación se encuentran problemas de anticoagulación, con un 50% sin reinternación a los 6 meses, y arritmias con un 80% sin reinternación a los 6 meses. Con respecto a la arritmia ventricular sostenida, la hemos observado en aproximadamente el 15% de todos nuestros pacientes con dispositivos. Este problema aparece independientemente de la edad, el sexo, los antecedentes previos al implante o la duración del soporte o el tipo de dispositivo de asistencia ventricular usado. Se observa más comúnmente en cardiomiopatía isquémica y está asociada con una mortalidad del 5%. En nuestras manos, tres de estos pacientes fueron tratado con ablación por radiofrecuencia para manejar la arritmia, con farmacología adicional. Dos pacientes tenían desfibriladores cardíacos implantados, y un paciente requirió de un dispositivo de asistencia del ventrícu-

lo derecho. En los pacientes crónicos con dispositivo como puente al trasplante, la arritmia dio cuenta de aproximadamente el 12% de las reinternaciones. La taquicardia ventricular, aunque molesta para los pacientes, permite reinternaciones programadas y la conversión. La fibrilación ventricular sigue siendo una emergencia y pone en peligro la vida si no se corrige inmediatamente. Sentimos que hay algún riesgo de infarto cerebral por la inmovilización frente a las arritmias, y las tácticas actuales del tratamiento incluyen el uso de un desfibrilador cardiovascular implantable automático (AICD: "Automatic Implantable Cardiovascular Defibrillator") o el trazado de un mapa y la ablación por radiofrecuencia.

La incidencia de eventos neurológicos en los pacientes tratados con Novacor fue de aproximadamente el 40% a los 6 meses. Sin embargo, en un sentido más amplio, cuando observamos el ensayo grande, multicéntrico, el 13% no presentaba episodios isquémicos transitorios a los 6 meses, y el 25% estaba libre de eventos de tromboembolia absoluta a los 6 meses. Entre los factores de riesgo para la aparición de tromboembolia se encuentran el hecho de si el paciente fue ventilado antes de la cirugía, edad mayor de 50, y la presencia de infarto agudo de miocardio. Aquí vemos el requerimiento de un ventilador antes de efectuar una implantación en un paciente con tromboembolia. El infarto agudo de miocardio también causa aparentemente un efecto significativo sobre la aparición de episodios tromboembólicos. Creemos que hay un incremento del riesgo de tromboembolia en presencia de bacteremia. Aquí podemos ver que hay una correlación muy alta

entre el inicio del primer día de bacteremia y el primer episodio isquémico transitorio.

En conclusión, vemos un gran número de pacientes con dispositivos de asistencia ventricular durante períodos cada vez más prolongados. Sin embargo, este soporte prolongado expone a los pacientes a un incremento del riesgo de reinternación y, en particular a la infección. La reinternación por infección aumenta el riesgo del trasplante. Es necesario tratar los temas de hipertensión, anticoagulación, varios problemas arrítmicos y la calidad de vida, aunque éstos son manejables en la actualidad.

Una de las áreas para mayor estudio con el uso de dispositivos de asistencia ventricular es la del mejoramiento de la función miocárdica durante el soporte. Sabemos que se reducen las condiciones de carga anormales producidas por la insuficiencia cardíaca y que se reduce la toxicidad de las citoquinas en concierto, y desaparece la estimulación hormonal neural excesiva que ocurre con la insuficiencia cardíaca. Esto da como resultado un mejoramiento de la homeostasis cálcica, de la absorción de calcio a través de las proteínas reguladoras y un mejoramiento de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio junto con un mejoramiento de la sensibilidad beta-adrenérgica. Todos estos eventos dan como resultado una recuperación funcional y estructural significativa.

Hasta ahora, la mayoría de los informes de recuperación con estos dispositivos son aparentemente anecdóticos, y no hay buena correlación entre el mejoramiento histológico y bioquímico, y

la posibilidad de separación de los dispositivos de asistencia ventricular. La mayoría de las recuperaciones ocurrieron después de insuficiencia y miocarditis poscardiotómica. En nuestro propio centro, hemos sido capaces de documentar la reducción de los niveles de citoquinas en tejido miocárdico, y las respuestas más drásticas siguen sin producir niveles de "regreso al normal" del factor de necrosis tumoral o interleuquina-6.

En el horizonte se vislumbra un sinnúmero de dispositivos nuevos que pueden brindar una opción viable para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Aquí se observa el sistema continuo HeartMate II, que se convertirá en un sistema de energía transcutáneo en un futuro cercano. Este sistema está elaborado con titanio, contiene un tornillo de rodillo y posee un regulador muy robusto que no es proclive a tener problemas con interferencias eléctricas. El diseño de esta bomba evolucionó durante los últimos cinco años en colaboración con la Nimbus Corporation y ahora está bajo la dirección de Thermocardio Systems Company.

Uno de los desafíos de usar este tipo de dispositivo será el de comprender cómo controlar una bomba que extrae activamente sangre del ventrículo. Se han diseñado complejos algoritmos para determinar la velocidad de flujo y la diferencia de presión sanguínea a través de la bomba, y se incorporarán en este sistema. El HeartMate II ha demostrado tener un buen desempeño en la hemólisis in vivo con niveles muy bajos. El examen de estos dispositivos al hacer una explantación nos ha brindado una confianza ra-

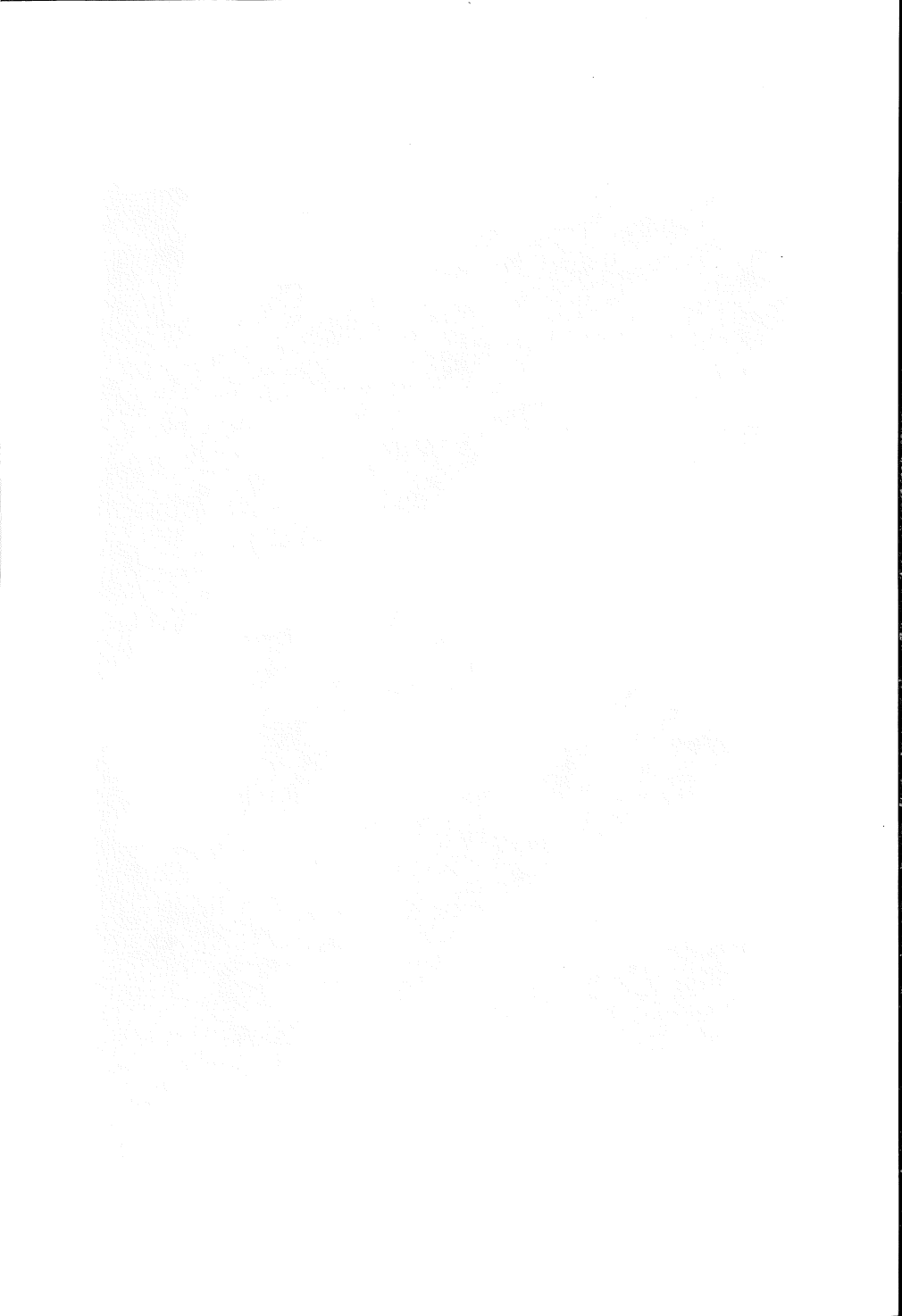
zonable para estar listos a poner en movimiento un programa clínico. Nuestro primer implante clínico será en Israel, con optimismo dentro de los próximos meses. Los datos de control del paciente serán recopilados para un ensayo multicéntrico a realizarse durante el verano y el otoño, y esperamos poder comenzar un ensayo clínico en los EE.UU. a principios del año próximo. Entre las características de esta bomba se encuentran su pequeño tamaño, una buena capacidad de flujo, posee superficies texturadas que entran en contacto con la sangre, que suministrarán tejido en crecimiento al miocardio. Se incluye con este dispositivo un control automático de la velocidad con comando manual y alguna pulsatilidad en caso necesario. Se incluirá el diseño de la cánula de entrada y de la cánula de salida posterior a las funciones de control redundantes del sistema eléctrico ventilado, y también se encuentra el monitor de diagnóstico.

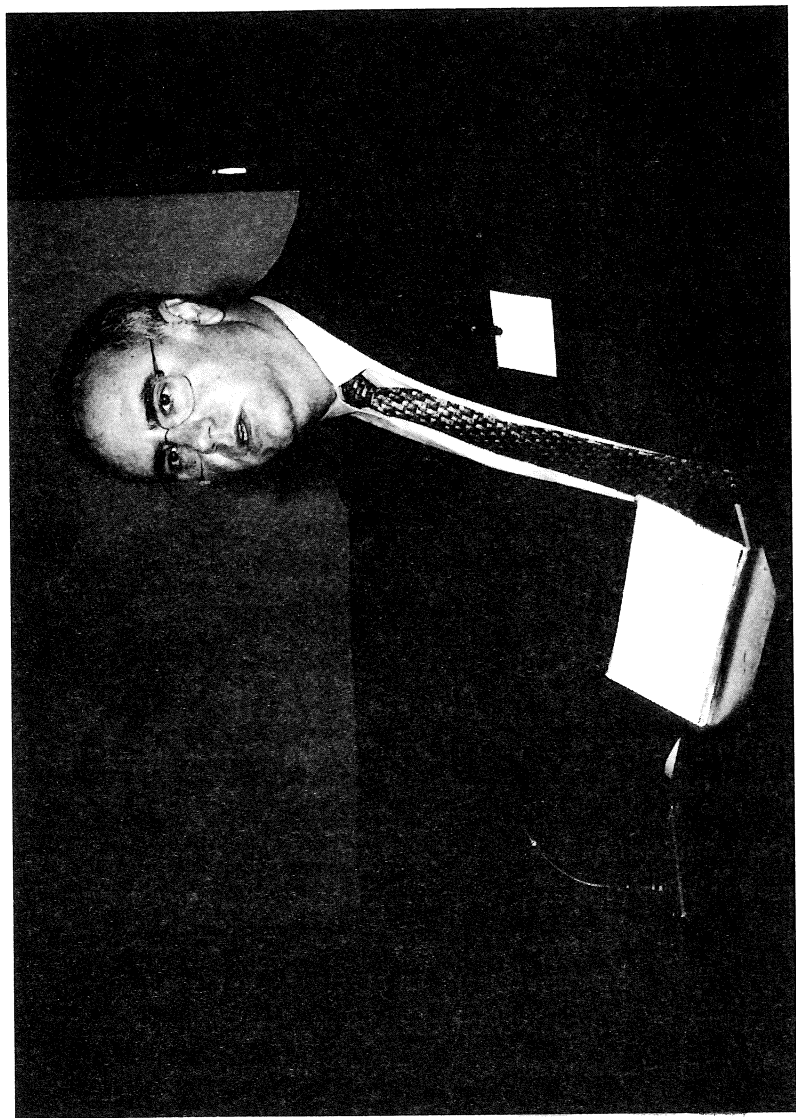
A pesar de nuestro entusiasmo con el uso de estas bombas, surgen ciertas preocupaciones fisiológicas con las bombas de flujo axial. Aún no comprendemos totalmente los efectos de la succión activa en un ventrículo con un infarto agudo de miocardio, y se puede presentar un trombo. Se requiere pulsatilidad para el movimiento de líquido linfático y cefalorraquídeo, y las funciones endocrinas del sistema arterial, ya que el endotelio de la arteria pulmonar cambia, por ejemplo, después del nacimiento para responder al flujo pulsátil. Además, ocurren ciertos cambios de las capas linderas en áreas de obstrucción arterial, lo cual hace que el flujo pulsátil sea más conveniente. También sabemos que al observar la forma de onda del pulso humano normal, el cumplimiento

diastólico es una porción mayor de flujo arterial. La forma de onda del pulso humano se caracteriza por un nivel medio más una serie de ondas de señal de fase y frecuencia de amplitud diferencial. Esta armonía produce energía y, por lo tanto, si observan el sistema pulsátil, hay más energía en ese sistema, ya que el flujo de detención sin pulso solamente está representado por la presión media multiplicada por el flujo.

Al observar la evolución de la presión del pulso en animales de sangre fría a caliente, la presión del pulso aumenta gradualmente junto con la evolución de los corazones de dos cámaras. Resulta más importante que al dirigirnos hacia los animales de sangre caliente, no se requiere un corazón linfático. Como hemos establecido con anterioridad, el flujo de detención del pulso puede desempeñar un papel principal en la forma como el sistema linfático responde en el ser humano.

En conclusión, al ir hacia una nueva era de dispositivos, estamos ansiosos por la posibilidad de utilizar sistemas en miniatura con complejos mecanismos de control. Por otra parte, quedan los desafíos de la fisiología, y esperamos poder contar con nuevas colaboraciones de centros de todo el mundo, que deseen embarcarse en estos programas.





El Dr. Charles Miller, de Nueva York

El tamaño crítico del injerto
en el trasplante de hígado
de un donante vivo
realizado entre adultos.
El impacto de la enfermedad
del receptor

Menahem Ben-Haim MD, Sukru Emre MD,
Thomas Fishbein MD, Patricia Sheiner MD,
Eti Shabtai MSc, Leona Kim-Schluger MD,
Myron E. Schwartz MD, Charles M. Miller MD

The Recanati / Miller Transplantation Institute
The Mount Sinai Hospital of Mount Sinai - NYU Health
Nueva York, NY

Abreviaturas

CILW: calculated ideal liver weight
peso ideal del hígado calculado

CT: computed tomography
tomografía computada

CTP: Child-Turcotte-Pugh
Child-Turcotte-Pugh

GRWR: graft/recipient weight ratio
relación peso injerto - peso receptor

PT: prothrombin time
tiempo de protrombina

UNOS: United Network of Organ Sharing
Red Unida de Distribución de Organos

UW: University of Wisconsin
Universidad de Wisconsin

Antecedentes

El trasplante de hígado de un donante vivo entre adultos se está convirtiendo en una alternativa atractiva a la larga espera para recibir un órgano de un donante cadavérico. Uno de los factores limitativos en el uso de esta técnica ha sido el tamaño suficiente del injerto. Analizamos el impacto de la severidad de la enfermedad del receptor sobre los requisitos del tamaño del injerto y el resultado.

Métodos

Veinticuatro adultos (edad media: 47 ± 14 ; peso medio: 67 ± 8 kg.) se sometieron a un trasplante de hígado con lóbulos izquierdos ($n = 10$, segmentos II, III, IV; peso medio: 481 ± 73 g.) o con lóbulos derechos ($n = 14$, segmentos V, VI, VII, VIII; peso medio: 798 ± 129 g.). Se evaluaron los resultados, con el énfasis en el tamaño del injerto, mediante la relación peso injerto - peso receptor, y en la severidad de la enfermedad del receptor, con el puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP). El síndrome de pequeño para el tamaño se definió por un prolongado tiempo de protrombina posquirúrgico y colestasis sin marcadores de isquemia.

Resultados

Hubo 3 muertes tempranas de receptores. Ocho pacientes con función hepática normal o CTP clase A toleraron una baja relación peso injerto - peso receptor del 0,6% - 1,15) sin síndrome de pequeño para el tamaño ni secuelas relacionadas (supervivencia del injerto del 100%). En 11 receptores CTP clases B o C de injertos grandes (relación peso injerto - peso receptor del 0,93% - 1,44), la supervivencia del injerto fue del 73%. El total de los 5 pacientes CTP clase B o C que recibió injertos con una relación peso injerto - peso receptor $< 0,8\%$, desarrolló el síndrome de pequeño para el tamaño: 2 murieron (1 después de un nuevo trasplante), 2 sobrevivieron después de un nuevo trasplante, y 1 mejoró con tratamiento de soporte (supervivencia del injerto del 20%).

Conclusiones

La función del injerto no sólo se ve afectada por el tamaño del injerto, sino también por la severidad de la enfermedad pretrasplante. La baja relación peso injerto - peso receptor del 0,6% [el 30% del peso ideal del hígado calculado] se puede usar en forma segura en pacientes no cirróticos o en pacientes CTP clase A. Los receptores CTP clase B o C requieren de una relación peso injerto - peso receptor $> 0,8\%$ para evitar el síndrome de pequeño para el tamaño y las complicaciones relacionadas. Con un apareamiento apropiado del tamaño y una selección cuidadosa del re-

ceptor, el trasplante de hígado de un donante vivo realizado entre adultos puede tener éxito, ya sea con un lóbulo izquierdo o con un lóbulo derecho.

Introducción

El trasplante de hígado de un donante vivo se ha convertido en un enfoque atractivo para evitar la severa escasez de órganos cadavéricos, en particular para los receptores pediátricos, en los cuales el aprovisionamiento de un injerto del tamaño suficiente no es, por lo general, un problema. Sin embargo, el aprovisionamiento de injertos de un tamaño suficiente es un factor limitativo crítico. Si bien se informó supervivencia del injerto en adultos con un 25% (1) y 32% (2) del peso ideal del hígado calculado, los márgenes de seguridad aceptados son del 40% - 50% del peso ideal del hígado calculado (2, 3) o de 0,8 - 1% si se calcula como la relación peso injerto - peso receptor (4,5). El trasplante de hígado de un donante vivo entre adultos se llevó a cabo tanto para la insuficiencia hepática aguda como para la crónica, pero nunca se cuantificaron los impactos reales del estado pretrasplante y la etiología de la enfermedad sobre el requisito del tamaño. Informamos aquí nuestra experiencia inicial con 24 casos de trasplante de hígado de un donante vivo realizado entre adultos en los lóbulos izquierdo y derecho con el énfasis en el impacto del tamaño del injerto, la severidad de la enfermedad y la hemodinamia portal sobre el resultado.

MÉTODOS

Evolución del programa

Entre julio de 1997 y diciembre de 1999, 23 adultos y 1 adolescente de 50 kg. se sometieron a un trasplante de hígado con injertos lobulares provenientes de donantes adultos vivos. En primer lugar, usamos lóbulos izquierdos ($n = 10$): En los 3 primeros casos, se otorgaron injertos grandes (relación peso injerto - peso receptor $> 0,8\%$) a receptores no cirróticos o Child-Turcotte Pugh (CTP) clase A. En el caso siguiente, se otorgó un injerto grande a un receptor CTP clase C. Luego, en los 2 casos siguientes, se otorgaron injertos pequeños (relación peso injerto - peso receptor $< 0,8\%$) a receptores no cirróticos o CTP clase A, y finalmente, se otorgaron 4 injertos pequeños a pacientes CTP clases B y C (Figura 1). En los 14 casos siguientes, se usaron injertos de lóbulo derecho, y en todos excepto uno, la relación peso injerto - peso receptor fue $> 0,8$.

El procedimiento de donación

Los volúmenes de los lóbulos hepáticos de los donantes fueron evaluados con tomografía computada, tal como lo describieron Kawasaki y colaboradores (6). La anatomía arterial y portal se estudió con angiografía. El árbol biliar se estudió con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) prequirúrgica en sólo los 2 primeros donantes y con colangiografía intraquirúrgica en el resto. La lobectomía izquierda comprendió los segmentos II, III,

IV en 8 casos, y el segmento I se incluyó en 2 casos. La lobectomía derecha comprendió los segmentos V, VI, VII y VIII. Se obtuvo una división parenquimial con el uso de tijeras ultrasonicas (The Harmonic Scalpel®, Ultracision Inc., Smithfield, RI) sin oclusión del flujo de entrada. Las divisiones de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas estuvieron sincronizadas con la cirugía del receptor. Se usó una bomba de autoinfusión (Cell Saver®, Heamønetics, Braintree, MA) en forma rutinaria. La muestra obtenida se lava con chorros de solución helada de la Universidad de Wisconsin (UW).

El procedimiento de recepción

Después de una hepatectomía total del hígado originario, se realizó un traplante de injerto en forma montada. En 8 casos, se realizó anastomosis arterial asistida por microscopio. La reconstrucción biliar se efectuó con una sola hepatoyeyunostomía a la porción transversa del conducto hepático izquierdo en los injertos de lóbulo izquierdo, y con una ($n = 1$), 2 ($n = 10$) o 3 ($n = 2$) hepatoyeyunostomías o anastomosis entre conductos ($n = 1$) en los injertos de lóbulo derecho. La inmunosupresión se indujo con metilprednisolona, seguida de tacrolimus y prednisona.

Síndrome de pequeño para el tamaño

El síndrome de pequeño para el tamaño se diagnosticó sobre la base de la descripción realizada por Emond y colaboradores (3) (es decir, colestasis prolongada y coagulopatía en disparidad con

la normalización de las transaminasas, junto con flujos normales de entrada y salida, tal como lo demostró Doppler). Al sospecharse la existencia de este síndrome, se empleó plasmaféresis temprana con reemplazo de plasma fresco congelado, y si no mejoraba, se sometió al paciente a un nuevo trasplante.

Evaluación del resultado

Se registraron la supervivencia del paciente y del injerto, así como la morbilidad relacionada con el trasplante. Se calculó el peso ideal del hígado sobre la base de la superficie corporal (con la fórmula de Dubois), tal como lo describieron Urata y colaboradores. La relación peso injerto - peso receptor fue calculada de acuerdo con lo descrito por Kiuchi y colaboradores (4). Los dos métodos de cálculo se correlacionan bien en adultos, y se aceptan para definir el tamaño relativo del injerto en la bibliografía sobre trasplante de hígado (y sección) de un donante vivo [4]. El puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) se calculó de acuerdo con la modificación efectuada por Pugh y colaboradores a la escala de Child-Turcotte. Para el análisis estadístico, aplicamos la prueba XXXXX.

RESULTADOS

Pacientes

24 donantes (edad media: 30 años; rango: 21 - 57) donaron 10 injertos de lóbulo izquierdo (peso medio: 476 ± 73 g; rango: 344 - 600) ó 14 injertos de lóbulo derecho (peso medio: 798 ± 129 g;

rango: 620 - 1010) a 24 receptores (edad media 47 ± 14 años; rango: 14 - 62). En 2 receptores, la indicación para el trasplante fue enfermedad maligna metastásica de bajo grado (tumor neuroendocrino y leomiosarcoma), y su función hepática pretrasplante fue normal. En estos tumores, el trasplante de tejidos cadavéricos es una modalidad aceptada, dados el curso individual y las características del tumor (9). Los otros 22 sufrían de enfermedad hepática en estadio terminal crónica de diversos grados de severidad. El carcinoma hepatocelular fue una complicación de la cirrosis crónica en 9 de estos 22 pacientes. En todos los casos con carcinoma hepatocelular, no hubo enfermedad extrahepática, y el tamaño del tumor fue inferior a 5 cm., lo cual predice un pronóstico oncológico mejor (10). En la tabla I se resumen las etiologías de la enfermedad hepática en estadio terminal.

Apareamiento por tamaño

En el grupo de lóbulo izquierdo, los valores medios de los pesos de los donantes y los receptores fueron de 93 ± 15 kg. y 65 ± 12 kg., respectivamente, con una relación de peso donante: receptor de 1,43. En los pares de lóbulo derecho, la relación de peso donante: receptor fue de 1 (peso medio del donante: 72 ± 8 kg.; peso medio del receptor: 72 ± 11 kg.). Con los injertos de lóbulo izquierdo pudimos alcanzar una relación peso injerto - peso receptor del $0,75\% \pm 0,21\%$ (rango: 0,51 - 1,06), en tanto la relación peso injerto - peso receptor con los lóbulos derechos fue del $1,8\% \pm 0,19\%$ (rango: 0,77 - 1,44), (Tabla 2).

Decursos de los donantes

Todos los donantes toleraron la hepatectomía sin signos de insuficiencia hepática. La pérdida media de sangre fue de 1.400 cc (rango: 1.000 - 2.500), con toda la sangre reemplazada en forma autóloga y sin necesidad de transfusión heteróloga. La duración media de la estadía hospitalaria fue de 4,8 días (rango: 4 - 7). Se registraron las siguientes complicaciones: una filtración de bilis controlada con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, tres infecciones de heridas, una lesión por tracción del plexo braquial, la cual se resolvió sin déficit, y un caso de dilatación gástrica posquirúrgica.

Supervivencia del receptor y del injerto

Veinte receptores están vivos en la actualidad (83%, seguimiento medio, 12 meses; rango: 1 - 30). 2 receptores de lóbulo izquierdo y un receptor de lóbulo derecho murieron de sepsis 10 días, , 2 meses y 4 meses después del trasplante inicial. El origen de la sepsis fue un injerto aórtico infectado después de un nuevo trasplante en un caso, ascitis infectada en un paciente que sufrió del síndrome de pequeño para el tamaño y disfunción en el injerto, y desconocido en el tercer caso. La muerte del cuarto receptor se debió a la recurrencia del tumor neuroendocrino 18 meses después del trasplante. La tasa global de supervivencia del injerto es del 66%. En la Tabla 3 se presentan las pérdidas tempranas de injertos de acuerdo con la combinación de la relación peso injerto - peso receptor y el puntaje de Child-Turcotte-Pugh. La pérdi-

da temprana del injerto se debió a un aneurisma de la arteria hepática en 1 caso, trombosis de la arteria hepática en 2 casos, insuficiencia hepática severa debida al síndrome de pequeño para el tamaño en 3 casos y muerte del paciente por sepsis. La severidad de la enfermedad pretrasplante fue un factor de riesgo independiente para la pérdida temprana del injerto.

Síndrome de pequeño para el tamaño y consecuencias

La incidencia global del síndrome de pequeño para el tamaño fue del 25% y del 100% en los receptores CTP clase B o C con una relación peso injerto - peso receptor $< 0,8$ (valor medio de la relación peso injerto - peso receptor: 0,59%; rango: 0,57 - 0,67). En el caso individual, al observar este cuadro clínico en un injerto $> 0,8\%$, el contenido de grasa del injerto fue del 40%. En 2 casos, la resolución se logró con un tratamiento de soporte. 3 pacientes con el síndrome de pequeño para el tamaño se sometieron a un trasplante, 2 de ellos sobrevivieron. Los 4 pacientes sufrían de ascitis y colestasis sin tratar y murieron de sepsis 4 meses después del trasplante.

Otras complicaciones

La morbilidad biliar relacionada con el trasplante incluyó 5 casos (50%) de filtraciones biliares y 1 caso de estrechez biliar retardada en el grupo de lóbulo izquierdo frente a 4 filtraciones (28%) y 2 casos de estrechez retardada entre los receptores de lóbulo derecho. Las complicaciones vasculares relacionadas con el

trasplante incluyeron 2 casos de trombosis de la arteria hepática, 2 casos de aneurisma de la arteria hepática (una ruptura) y un caso de estrechez de la arteria hepática. Otras complicaciones significativas fueron una perforación del intestino delgado y 1 caso de dehiscencia de 1 herida.

Datos relacionados con la derivación

En 1 paciente (CTP clase C, relación peso injerto - peso receptor del 0,67%), la oclusión de una derivación mesocaval existente después de completado el trasplante condujo a una inmediata hinchazón y congestión del injerto. La derivación se restableció, pero el paciente desarrolló el síndrome de pequeño para el tamaño y trombosis de la arteria hepática, y hubo que someterlo a un nuevo trasplante. En otro caso (CTP clase A, relación peso injerto - peso receptor del 0,6%), se conservó una derivación esplenorre-
nal distal patente, y el paciente tuvo un decurso sin acontecimientos notables.

Discusión

El trasplante de hígado de un donante vivo realizado entre adultos es, en la actualidad, el medio más prometedor de sortear la severa escasez de hígados cadavéricos, en especial en pacientes con indicaciones especiales (por ejemplo, aquéllos con pequeños carcinomas hepatocelulares o tumores metastáticos de crecimiento lento), cuyas posibilidades de recibir un trasplante cadavérico a tiempo son muy inciertas. Sin embargo, el tamaño del injerto si-

gue siendo un factor crítico, que limita este procedimiento a parejas de donante grande / receptor pequeño. Con el fin de darle la primera prioridad a la seguridad del donante, los injertos de lóbulo izquierdo serían aparentemente la opción óptima (2, 4, 5), si bien en nuestra serie el resultado posterior a la lobectomía izquierda o derecha del donante fue el mismo. Ambos se pueden realizar en forma segura, sin mayores complicaciones y sin transfusión heteróloga. La serie con lóbulo derecho de un donante vivo llevada a cabo en otros centros exhibe los mismos resultados (11, 12).

Los resultados son más complicados para los receptores. Los datos para correlacionar un tamaño suficiente mínimo del injerto con la severidad de la enfermedad hepática del receptor son escasos. Emond y colaboradores (3) describieron las características clínicas y patológicas del síndrome de pequeño para el tamaño en receptores de injertos con el $<50\%$ del peso ideal del hígado calculado, pero la mayoría de los pacientes de su serie presentaron insuficiencia hepática crónica (UNOS III) o aguda (UNOS I). En sus análisis, el estado pretrasplante no fue un factor de riesgo para el síndrome de pequeño para el tamaño ni un factor de predicción del resultado. Lo y colaboradores informaron supervivencia con injertos de sólo el 25% del peso ideal del hígado calculado, pero esto sucedió para la insuficiencia hepática fulminante. En una serie publicada recientemente de trasplante de hígado de un donante vivo a 14 escasos fulminantes y subfulminantes (11 pediátricos y 3 adultos), de un total de 3 receptores de injertos con un porcentaje menor del 40% del peso ideal del hígado calculado,

uno desarrolló colestasis prolongada (13). En otra serie, Kawasaki y colaboradores (2) informó una supervivencia del injerto del 100% y ningún caso de síndrome de pequeño para el tamaño en 13 injertos de lóbulo izquierdo, con un rango que abarca entre 32% y 59% del peso ideal del hígado calculado (la mayoría fue superior al 40%, lo cual es equivalente a una relación peso injerto - peso receptor de 0,8). Si bien todos los pacientes de esta serie presentaron enfermedad hepática en estadio terminal crónica, no hubo estratificación de la gravedad de su enfermedad. Kiuchi y colaboradores informaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto, al usar injertos extra pequeños (relación peso injerto - peso receptor $< 0,8\%$) e injertos pequeños (relación peso injerto - peso receptor $< 1\%$) (5), pero también sin análisis de la severidad de la enfermedad. El análisis de nuestros datos sobre los trasplantes cadavéricos, en el cual se investigó el resultado de los injertos pequeños (de donantes pediátricos a receptores adultos), no mostró una incidencia mayor de la colestasis ni resultados inferiores, pero el valor medio de la relación peso injerto - peso receptor fue alto, de $1,36 \pm 0,49$ (14).

Nuestros datos actuales muestran un impacto claro del estado pretrasplante sobre la supervivencia del injerto, al usar injertos pequeños (relación peso injerto - peso receptor $< 0,8$ en pacientes CTP clase B o C). Recientemente, Kiuchi y colaboradores volvieron a presentar sus datos y describieron el efecto combinado del tamaño del injerto y la duración de la estadía pretrasplante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sobre la incidencia del síndrome de pequeño para el tamaño y de la supervivencia del injer-

to (15). Está aceptado que la clase CPT superior o el estado UNOS equivalente, son factores de pronóstico desfavorable en el trasplante de hígado (16). No obstante, nuestros datos demuestran que los injertos pequeños en estos pacientes enfermos ejercen un impacto negativo adicional sobre la supervivencia temprana del injerto.

Se ha mencionado con anterioridad la posibilidad de que el flujo portal hiperdinámico pudiera dañar un injerto relativamente pequeño. Se han sugerido derivaciones, pero siempre como una medida intraquirúrgica temporaria para reducir la congestión esplácnica y para evitar la necesidad de un "bypass" venoso (17, 18). Emond y colaboradores (3) analizaron la contribución de un flujo sanguíneo excesivo en el injerto pequeño a la patogénesis del síndrome de pequeño para el tamaño. Ku y colaboradores (19) mostraron, en un estudio efectuado en animales, un efecto protector de la derivación sobre los injertos pequeños. Nuestras observaciones, aunque limitadas, respaldan este concepto, y sobre una base práctica, sugerimos que se conserven las derivaciones distales cuando se usan injertos pequeños para el trasplante de hígado de un donante vivo realizado entre adultos.

Conclusiones

El buen funcionamiento de un injerto en receptores adultos de injertos provenientes de donantes vivos obedece a múltiples factores, con un impacto significativo de la relación peso injerto - peso receptor, de la severidad de la enfermedad pretrasplante y

de la hemodinamia portal. Se deberá evitar la relación peso injerto - peso receptor $< 0,8$ (peso del injerto $< 40\%$ del peso ideal del hígado calculado) en pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal, clase B o C de Child-Turcotte-Pugh. Los pacientes CTP clase A o no cirróticos probablemente puedan tolerar una relación peso injerto - peso receptor baja, de 0,6 (32% del peso ideal del hígado calculado). Se deberá considerar una modificación del flujo portal, al usar un injerto pequeño para pacientes con hipertensión portal, pero se requiere una mejor cuantificación de este resultado. Es imperativo contar con el aprovisionamiento de injertos de tamaño suficiente en el contexto de la severidad de la enfermedad en el receptor.

BIBLIOGRAFIA

1. Lo CM, Fan ST, Chan JK, Wei W, Lo RJ, Lai CL. Minimum graft volume for successful adult to adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1996; 62: 696-98.
2. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 1998; 227: 269-74.
3. Emond JC, Renz JF, Ferrel LD, et al. Functional analysis of grafts from living donors: Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 1996; 224: 544-54.
4. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al. Living donor liver transplantation in Kyoto, 1997. In *Clinical Transplants 1997*. Cecka and Terasaki, Eds. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1998, p. 191.
5. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67: 321-27.
6. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 1317-21.

7. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 1115-20.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-49.
9. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: An analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66 (10): 1301-12.
10. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998; 228 (4): 479 - 90.
11. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Adult to adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226: 261-70.

Tabla 1. Etiología y severidad de la enfermedad hepática en estadio terminal entre los receptores

	Normal o CPT A	CPT B o C	Hepatocelular Ca.	Total
Hepatitis C		8	5	8
Hepatitis B	1	3	3	4
Cirrosis criptogénica	1	1		2
Hepatitis autoinmune	1	1		2
Cirrosis biliar primaria (PBC) / PSC	1	2	1	3
Atresia biliar extrahepát.	1			1
Budd - Chiari		2		2
Tumor neuroendocrino	1			1
Leiomiomasarcoma	1			1
Total	7	17	9	24

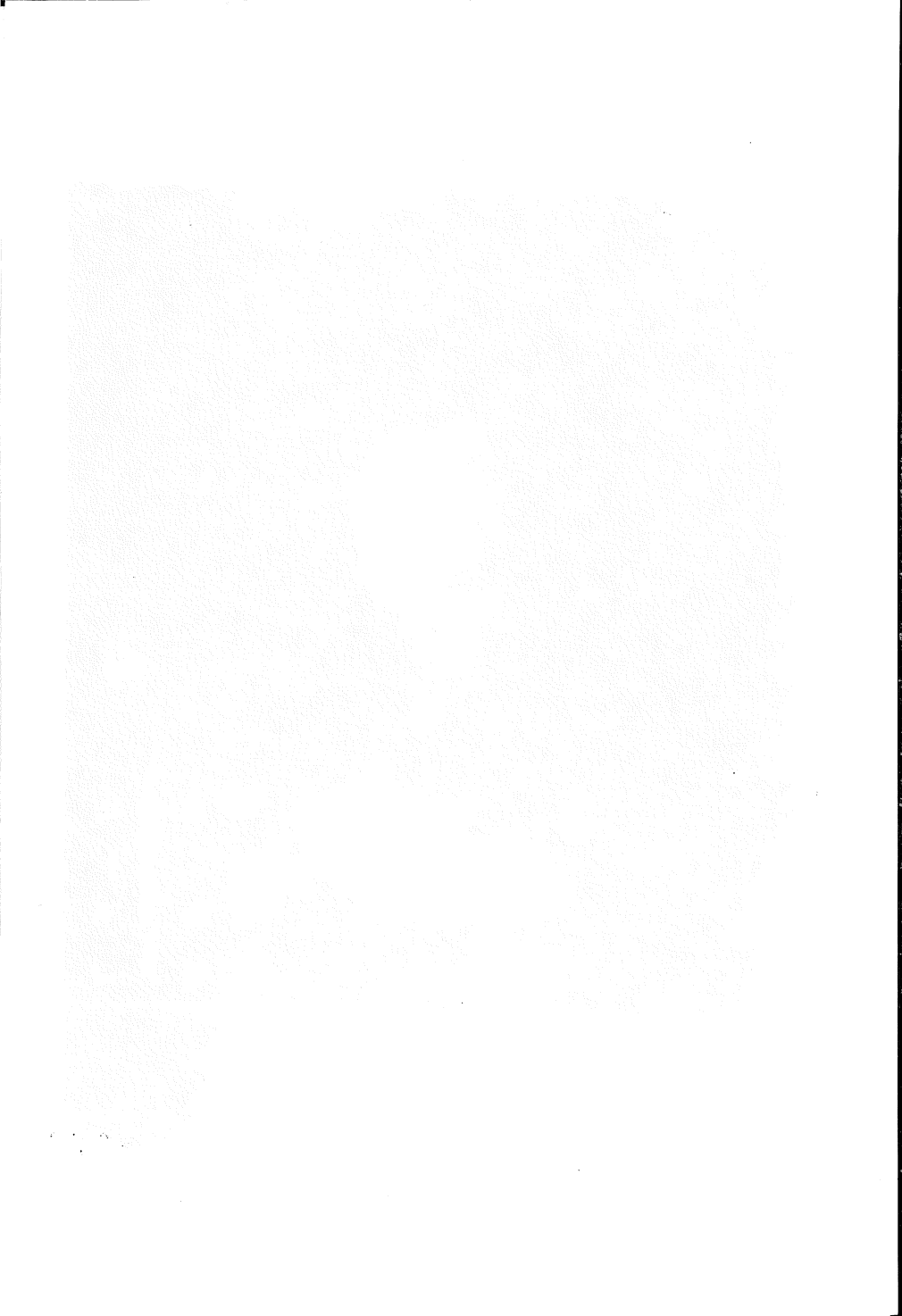
Tabla 2. Características del apareamiento por tamaño

	Lóbulo izq. (n = 10)	Lóbulo derecho (n = 14)
Peso medio del donante (kg.)	93 ± 15 kg.	72 ± 8 kg.
Peso medio del receptor (kg.)	65 ± 12 kg.	72 ± 11 kg.
Donante: relación con el peso del receptor	1,43	1,0
Peso medio del injerto (g.)	476 ± 73 g., rango 344-600	798 ± 129 g., rango 620-1010
Valor medio de la relación peso injerto - peso receptor (%)	0,75% ± 0,21, rango 0,51-1,06	1,08% ± 0,19, rango 0,77-1,44

Tabla 3. Cantidad de injertos sobrevivientes entre las diferentes combinaciones de relación peso injerto - peso receptor y puntaje Child-Turcotte-Pugh

	Normal o CPT A		CPT B o CTP C		Total	
	N	%	N	%	N	%
Relación peso injerto - peso receptor > 0,8	6/6	100%	8/11*	73%	14/17	82%
Relación peso injerto - peso receptor > 0,8	2/2	100%	1/5**	20%	3/7	42%
Total	8/8	100%	9/16	56%	17/24	70%

*1 mortalidad, **2 mortalidades

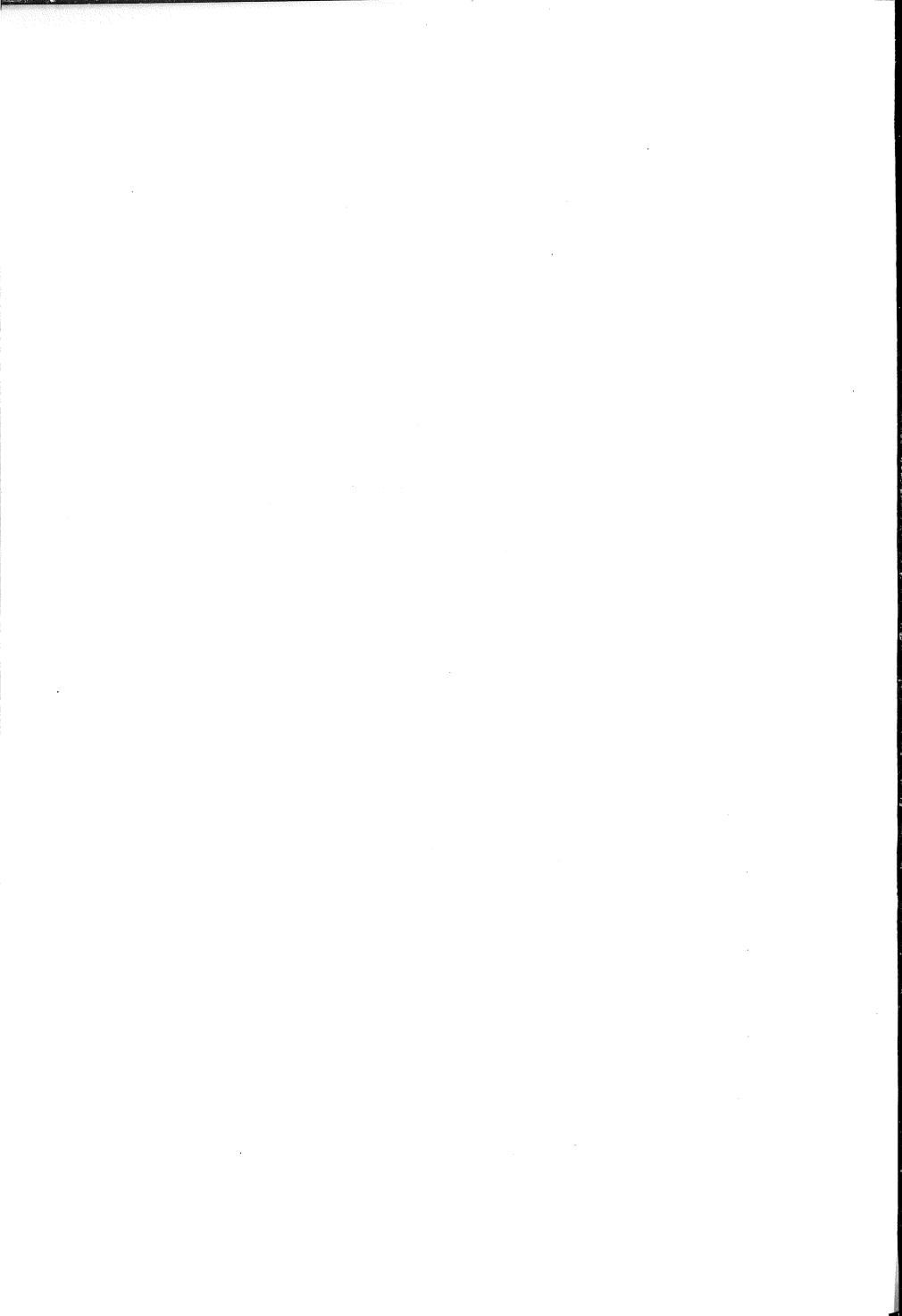




La Dra. Nicole Lefrançois durante su disertación

Trasplante Renal

Dra. Nicole Lefrançois



En primer lugar quisiera agradecer al Dr. Cambariere, por su amable invitación, como así también quisiera agradecer a María del Rosario Brunet. Estoy muy contenta en saber que es una persona muy activa en el campo del trasplante y particularmente en el trasplante pancreático. A su vez, quisiera agradecer a Pablo Raffaele, quien es ahora un amigo.

En la primera parte de la charla quisiera presentarles las nuevas tendencias en el trasplante renal. En gran entendimiento de la respuesta inmune humana asociada con la mejoría de las terapias inmunosupresivas generales permite gradualmente aumentar la función renal a corto plazo, desafortunadamente, los resultados a largo plazo están siendo algo decepcionantes y por ejemplo, la sobrevida media del riñón cadavérico en general, es de menos de 8 años y no ha mejorado con el tiempo.

DOSIS NEFRONAL

La disfunción renal prolongada es generalmente atribuida a una reducción crónica, pero ahora tenemos razones para creer que el trasplante de un único riñón cadavérico es insuficiente para pro-

porcionar suficiente masa renal para prevenir inexorables caídas de la función renal con el tiempo.

Quisiera presentarles resultados de donantes vivos para entender mejor estos conceptos, y luego, el efecto de cada compatibilización de HLA, los métodos actuales para detectar anticuerpos anti-HLA, y los problemas a los cuales nos enfrentamos con los receptores altamente sensibilizados. Y, para terminar voy a presentarles los resultados sobre donantes marginales.

Datos sobre el Registro Francés, que incluyen a más de 18.000 pacientes, muestran que la supervivencia del injerto fue mejor con riñones de donantes vivos que con riñones de donantes cadavéricos. Aun con riñones vivos no muy buenos, los resultados son mejores o al menos tan buenos resultados como con riñones cadavéricos adecuados.

Esto es debido al hecho de que los riñones de donantes vivos fueron obtenidos bajo óptimas condiciones, mientras que los riñones cadavéricos pueden sufrir cambios anormales debido a las condiciones de ablación y al mayor tiempo de almacenamiento.

Además, la sobrevida de la función renal a largo plazo es muy buena con donantes vivos. En nuestro centro de Lyon, analizamos el clearance de inulina a largo plazo en receptores haploidénticos de donantes vivos y comparamos el clearance de inulina en padres y hermanos.

Como ustedes saben, el clearance de inulina está mejor correlacionado con la filtración glomerular y 10 años después del tras-

plante, los pacientes tuvieron un muy buen nivel de filtración glomerular sin ningún tipo de deterioro.

Terasaki estudió en 1995 los resultados de trasplantes renales con donantes vivos no relacionados. El halló un 85% de supervivencia de los riñones 3 años después del trasplante, lo cual fue comparable con los trasplantes a partir de padres donantes, pero fue un 15% más alto que los donantes cadavéricos.

La razón del éxito de los donantes vivos no relacionados, también llamada en Europa "Donantes vivos no relacionados emocionales", no es debido a una mejor compatibilización de HLA. Y los donantes no relacionados no están tan bien compatibilizados como los donantes cadavéricos o parenterales.

La buena evolución o los mejores resultados no se debieron solamente al corto tiempo de isquemia, porque cuando Terasaki apareó a los pacientes donantes vivos no relacionados y cadavéricos con el tiempo de isquemia, se demostraron los mejores resultados.

Los resultados no se debieron tampoco a la edad de los donantes y cuando se apareó a los pacientes por edad, se obtuvieron mejores resultados para los donantes no relacionados vivos, comparados con los injertos cadavéricos en cada categoría de edad. Esto es probablemente debido al hecho de que los riñones de donantes vivos, están precozmente expuestos a lesiones debidas a reperfusión isquémica y quizás este cuadro los hace más susceptibles a trastornos fisiológicos después del trasplante.

Se puede ver los resultados de un estudio muy interesante llevado a cabo por un equipo de Oxford, el cual analizó la expresión de algunas moléculas en grupos de donantes vivos y cadavéricos. Para la pre-selección, no se encontraron diferencias entre donantes vivos o en cadavéricos de alto grado de expresión, pero lo interesante fue que, para la E-selectina, se halló un nivel muy alto de expresión en riñón cadavérico, mientras que el riñón de donante vivo no presentó un alto nivel de E-selectina.

Cuando se compara la expresión de HLAD e ICAM1 y VCAM1, en donantes de riñón vivo relacionado, se halla un nivel muy alto de antígeno HLAD en 66 riñones de donantes cadavéricos, mientras que solamente 7, de 7% de riñón vivo relacionado tuvieron alta expresión antígeno HLAD. En el mismo sentido, una alta expresión ICAM1 y VCAM1 fue detectada en 62% y en 48% de riñones cadavéricos y vivos respectivamente, donde hubo un total de 29 donantes de riñón vivo que fueron negativos para la expresión ICAM1 y VCAM1 tubular. Finalmente, una elevada expresión del antígeno tubular, que puede definirse como una expresión de antígenos HLAD ICAM1 o VCAM1 solos o en combinación, fue detectada en 77% de riñones cadavéricos, donde sólo 2 de 29 riñones de donantes vivos relacionados, fueron endosados en la expresión antígeno tubular.

Koo hizo una correlación entre los parámetros químicos y los altos niveles de expresión endotelial E-selectina o endosados en la expresión antígeno tubular en riñones cadavéricos y encontró que hubo un nivel muy alto de la expresión antígeno tubular en

algunas condiciones clínicas de los donantes. Por ejemplo: una de ellas fue debido al trauma, cuando la ventilación fue más que de 3 días, o cuando el donante estaba infectado.

Para la E-selectina endotelial, se encontró un aumento muy significativo de la expresión cuando el paciente recibe tratamiento con desmopresina y, algo muy interesante, es que encontró un nivel muy alto de la expresión antígeno tubular cuando el paciente experimentó el rechazo durante la primer semana después del trasplante.

Todos estos datos surgen de las biopsias hechas día cero y se concluye que sólo el incremento de la expresión antígeno-tubular en el riñón exacerba el efecto de reperfusión isquémica, que de por sí exacerba la respuesta inmune. Estas consideraciones pueden ser responsables de la inferior sobrevida del injerto, experimentada por riñones cadavéricos.

Las donaciones de órganos en vivo es un procedimiento seguro. Se pueden ver los resultados de un estudio realizado por Burgess, que comparó la mortalidad de 62 pacientes quienes sufrieron nefrectomía durante la Segunda Guerra y la mortalidad de los pacientes que fueron nefrectomizados anteriores. De 62 pacientes apareados por edad no se halló diferencia en la mortalidad, porque los pacientes que sufrieron nefrectomía, vivieron como 45 años después de la operación.

Cuando se analiza la función del riñón o la función renal restante del riñón en sobrevivientes, se observa 45 años después de

la nefrectomía, un nivel bastante bueno de la función renal relacionado con la edad de los pacientes, pero muchos de ellos eran hipertensos o diabéticos, y se halló 5 pacientes con insuficiencia renal, todos diabéticos e hipertensos. Se concluyó que la nefrectomía en adultos jóvenes no tuvo mayores efectos adversos a largo plazo.

Otro estudio fue publicado por el Grupo Sueco en Estocolmo, en donde se estudia una cohorte de 430 donantes vivos de riñón, quienes fueron nefrectomizados entre el '64 y el '94, la mortalidad fue menor que la mortalidad a nivel nacional.

Hay muchos argumentos en contra de los donantes vivos y la más antigua y fuerte es la "Primum non nocere". ¿Cómo puede uno estar seguro de que no habrá ninguna clase de presión para la donación de riñón? Tal vez la objeción más fuerte es el temor de que con la tendencia de la donación de órganos relacionados o no relacionados vivos, los esfuerzos para promover las donaciones cadavéricas pueden ser fuertemente reducidos. Y finalmente, los donantes vivos no relacionados pueden ser el extremo de esa gradiente resbalosa que puede llevar a una donación altamente comercializada.

¿Cuál es la opinión más actual sobre la compatibilización de HLA? Sabemos que la compatibilización absoluta entre donantes y receptores da los mejores resultados. Takamoto en 1992, confirmó que la sobrevida del injerto era del 10% más alta entre pacientes con absoluta compatibilidad y grupos de control con al menos 1 falta de compatibilización. Y encontró una vida media de

10 años para pacientes con 0 falta de compatibilización vs. 6,4 años para el grupo con 6 faltas de compatibilización (6 MM). Takamoto confirmó esta excelente supervivencia del injerto aun para receptores de alto riesgo, particularmente sin ningún efecto nocivo debido a la isquemia prolongada.

Washbur, en el '95, halló menos episodios de rechazo en este grupo y estos pacientes respondían más a los corticoides.

En cuanto al trasplante renal, se da prioridad a estos pacientes con compatibilización de HLA de 6. En Francia tenemos una prioridad nacional de asignación desde 1994 para aquellos pacientes que tienen una completa compatibilización de HLA. En la Organización de Eurotrasplantes, en donde la asignación de órganos se basa en puntajes, dan máximos puntos para la 0 falta de compatibilización de HLA, y Persjin, publicó este año que los pacientes tratados entre los años '96 al '99 el 23% de los casos fueron pacientes con casos de total compatibilización. Este es un resultado muy sorprendente, porque en la Organización UNOS también tienen una prioridad de asignación nacional para pacientes con 0 falta de compatibilización de HLA y Terasaki encontró un 14% con compatibilización completa.

En el Registro Francés, no encontramos en estos efectos una mejoría de sobrevida de HLA o la compatibilidad AOB, pero el HLADR sí tiene una relación muy estrecha con la sobrevida del riñón.

Se pueden ver los resultados de un Registro publicado por

Morris este año, en donde encontró que el efecto de HLADR es intenso, especialmente para pacientes con 0 falta de compatibilización. Para menores grados de compatibilización, los resultados son menos impresionantes, pero todavía más altos que otras combinaciones y, sobre estas combinaciones, las combinaciones ABDI, llamadas compatibilizaciones favorables, como 100, 010 o 110 falta de compatibilización (MM) en islotes ABDI. Estos resultados justifican la continuación de la política de intercambio de riñones para aquellos pacientes con buena compatibilización, con total compatibilización, o con identidades BDI.

Los pacientes altamente inmunizados, siguen siendo un problema constante en el trasplante renal.

En Francia, un 11% de los pacientes que esperan trasplantes están altamente inmunizados, y la Organización Mundial de Trasplantes tiene una política especial para el intercambio de órganos para estos pacientes; sólo del 4 al 5% de todos los trasplantes fueron realizados en pacientes altamente inmunizados.

La inmunización es responsable del incremento del tiempo de espera antes del trasplante. En el Registro Francés, cuando hay más de un 80% de anticuerpos anti HLA, el tiempo de espera es de 51 meses, con una media de 66 meses, comparado con un promedio de 22 meses de espera de pacientes ligeramente inmunizados, y 10 meses de tiempo medio.

Sabemos que, a partir de la introducción de la eritropoyetina en la terapia de pacientes dializados, la necesidad de transfusión

es muy baja. Consecuentemente, el grado de la inmunización en los pacientes drásticamente decreció.

Según Vella, los pacientes con una alta sensibilización debido a la transfusión se han visto reducidos desde la introducción de la eritropoyetina. Una nueva categoría de pacientes altamente sensibilizados son los pacientes con insuficiencia primaria del injerto renal, que han retornado a la diálisis. Para estos pacientes, es particularmente importante evitar la transfusión cuando retornan a diálisis, porque tienen un muy alto riesgo de convertirse en altamente sensibilizados.

Hay muchos programas que se han establecido para ayudar a estos pacientes a ser retrasplantados y en el Programa Europeo de Trasplantes, tienen un Programa llamado A.M. para aceptables faltas de compatibilización (miss match), cuyo objetivo es determinar antes del trasplante, el antígeno contra el cual el paciente no está inmunizado. Cuando el riñón está disponible, el paciente es trasplantado.

Otro programa es el HIT, para los pacientes altamente inmunizados. Es un programa que compartimos en nuestra región, el cual consiste en mandar suero a cada centro de trasplante con el que realiza una prueba cruzada con todos los donantes compatibles; cuando la prueba cruzada es negativa, trasplantamos al paciente categorizado con las compatibilizaciones. Esta es una muy buena técnica porque durante los últimos 5 años, pudimos trasplantar al 55% de los pacientes inmunizados. Los resultados fueron buenos.

Muchos otros protocolos han sido desarrollados para estos pacientes, particularmente uno que consiste en remover los anticuerpos con inmunoabsorción sobre la proteína A-colon. Este es un tratamiento muy caro pero eficiente cuando el paciente tiene altos niveles de anticuerpos.

Se puede ver el efecto de este protocolo de París, desarrollado por Gloss, quien inyectó altas dosis de proteína IVEG, para suprimir el alto nivel del anticuerpo.

Sabemos que los pacientes altamente sensibilizados son proclives a un rechazo agudo y DGF.

Pero, podemos totalmente justificar los trasplantes en estos pacientes, porque los resultados son aceptables, como ustedes pueden ver aquí. Los datos del Programa Europeo de Trasplantes justifican el compartir riñones para estos pacientes muy especiales que tienen una gran dificultad para ser trasplantados.

METODOS ACTUALES PARA DETECTAR LOS ANTICUERPOS ANTI HLA

Múltiples variaciones de este Test han sido desarrolladas para incrementar la sensibilidad de la prueba. Ahora creemos ampliamente que la técnica de la antiglobulina, técnica AGH, es una técnica más sensible y puede mejorar la sensibilidad en alrededor del 6% comparada con la clásica LCT.

Otro método para detectar anticuerpos anti HLA, es la técnica Eliza.

Mercier señala que la reproductibilidad de valores por el clásico Test LCT no es muy buena, pero en contraste de anticuerpos con la técnica de Eliza, cuando se comparan los resultados entre 5 laboratorios, se encuentra una muy buena correlación entre los 5 laboratorios. Por eso, la técnica Eliza es una técnica muy reproducible y, algunos grupos han demostrado su interés en detectar anticuerpos en el campo del trasplante y han concluido que en ciertas condiciones clínicas, cuando se tiene un rechazo crónico, o un rechazo agudo que no responde al tratamiento, se tiene un alto nivel de anticuerpos detectados por Eliza.

Montero encontró que no hubo correlación entre eventos clínicos después del trasplante sin pérdida del injerto con la técnica LCT más DTT para remover auto-anticuerpos, pero hubo una muy buena correlación con la técnica de Eliza y rechazo o no rechazo después del trasplante. Hay un kit que está disponible en el mercado, pero tal vez es demasiado sensible y pudo detectar anticuerpos que no eran relevantes para el trasplante renal.

Un nuevo test, que está siendo probado en nuestro Centro y no está todavía en el mercado, es el LATM, muy sensible comparado con LCT y AGH; actualmente estamos usando estos tests para detectar anticuerpos antes del trasplante.

¿Qué hemos aprendido sobre donantes marginales actualmente?

Sabemos que hay una fuerte asociación entre la edad de los donantes y la supervivencia del injerto, sabemos que hay una fuerte asociación entre la edad de los donantes y el aumento de DGF,

y sabemos que DGF es un factor de riesgo independiente de la falla del injerto, y también sabemos que hay una fuerte correlación entre DGF y el rechazo agudo y que DGF es responsable no sólo de la disminución de la sobrevida del injerto, sino que también de la disminución de la función renal.

Los resultados de SHARETO, del Registro UNOS, incluyen a más de 30.000 pacientes y demuestran que los mejores resultados a largo plazo y a corto plazo fueron obtenidos en la categoría de los pacientes entre las edades de 20 y 24 años y los resultados más bajos a largo plazo y a corto plazo fueron obtenidos con donantes más añosos o más jóvenes (de menos de 10 años).

Morris muestra que la edad del donante y del receptor es un determinante muy fuerte en la sobrevida del riñón y también que el efecto de la edad del donante no sólo limita a las edades más avanzadas, sino que es significativo después de los 35 y por debajo de los 18 años.

Cuando Morris analizó la combinación de DGF y la edad, encontró que hay muy altas diferencias entre el grupo de jóvenes donantes sin DGF y el grupo de donantes más añosos con DGF; la diferencia fue de 40% a 10 años.

En otro estudio muy interesante se analizó el efecto después del trasplante, apenas de 3 meses de realizado el trasplante, se analizó el efecto de DGF vs. función inmediata sobre el score de Banff y se encontraron pacientes con DGF que tuvieron un incremento muy significativo del puntaje glomerular y tubular, y tam-

bién del puntaje intersticial.

Cuando se comparó a pacientes sin DGF y sin rechazo, con pacientes con rechazo celular o rechazo vascular, no se encontraron efectos de rechazo celular por el score de Banff, pero sí efectos fuertes de rechazo vascular sobre el puntaje intersticial o vascular. Por eso se concluyó que la histología 3 meses después del trasplante es el reflejo de la edad del donante y DGF o no DGF, pero el rechazo celular no produce efectos importantes en la histología renal.

Se sabe que los donantes de edades avanzadas tienen una alta proporción de esclerosis glomerular y en el estudio de Pokona, realizado este año se confirmó que en pacientes más añosos se encontró una muy alta proporción de esclerosis glomerular en pacientes añosos con alta incidencia de nefrosis glomerular severa de más de 20%, así como un muy alto nivel de aterosclerosis y necrosis fibrinoide. Se puede decir que con la edad tenemos una alta proporción de necrosis glomerular con reducción de la eficiencia de la masa renal.

Gaber, halló recientemente que también ambos, la edad de los donantes y la esclerosis glomerular se correlacionan muy bien con la relación de creatinina, pero la esclerosis glomerular presente en el riñón en el momento del trasplante tiene una correlación más fuerte con la función durante los primeros 6 meses después del trasplante renal.

Sabemos que el número de nefronas en el riñón es muy varia-

ble en los individuos, y depende no solamente de la edad, sino que también del sexo y del peso corporal. Y Brenner sugirió que la relación peso del riñón - peso corporal puede ser un reflejo de la relación entre el aporte de la masa renal y la demanda metabólica total.

La relación del ideal de hombre normal y mujer normal, es por encima de 4. Cuando aplicamos esta relación en algunas situaciones de trasplantes clínicos, se encontró que la mejor relación fue obtenida cuando el riñón normal de un hombre fue trasplantado en una mujer receptora ideal. La relación fue muy baja cuando el riñón de una mujer normal fue colocado en un receptor hombre ideal, y esta relación fue muy decreciente cuando el riñón de una mujer normal fue trasplantado a un receptor grande. Por eso, se concluye que, cuando se tiene este tipo de relación por encima de dos, se tiene un margen suficiente de seguridad pero cuando la relación es menor que dos, se tienen pacientes con riesgo de menor sobrevida del riñón.

La hiperfiltración descrita por Branner dice que el riñón con masa renal reducida va hacia la destrucción, porque se puede tener hiperfiltración e hiperpresión en el riñón, las cuales pueden provocar proteinuria e hipertensión, y consecuentemente insuficiencia renal.

Cuando analizamos nuestros pacientes a largo plazo, particularmente la relación albúmina sobre la creatinuria, encontramos que, a 10 años, los pacientes con trasplantes provenientes de padres, tienen una relación normal, confinada al nivel de la microal-

guminuria. Mientras que, en pacientes a largo plazo después de 15 años, cuando los pacientes con trasplantes provenientes de padres son comparados con los hermanos, encontramos un muy alto nivel en la relación, lo cual puede indicar que la hiperfiltración puede ser operativa, de modo que tenemos que notar que la edad de los padres a la donación era de alrededor de los 50 años, comparado con 25 años de los hermanos y, 15 años después del trasplante, este riñón tenía una edad de 65 años.

Cuando Terazaki analizó la condición bajo la cual la sobrecarga de las nefronas puede ser esperada: en pacientes con peso muy importante, o pacientes muy jóvenes, o trasplantes de mujer a hombre, o pacientes con rechazo, o donantes vivos contra donantes cadavéricos, él encontró una supervivencia muy baja del injerto. Además, menciona la posibilidad de que estos pacientes tengan hiperfiltración. Notó que los pacientes fueron reportados con rechazo crónico.

Una nueva y polémica técnica fue recientemente descripta para incrementar la utilización de riñones más añosos. Es el trasplante dual o doble. El Registro de Riñón Dual de LIU, en donde se realizaron más de 100 trasplantes duales y cuando los resultados de los trasplantes duales fueron comparados con los trasplantes simples a partir de donantes mayores de 65 años, se encontró que en estos donantes muy añosos con antecedentes de hipertensión y un nivel muy bajo de la función renal, presentaban hallazgos muy interesantes concernientes al DGF; en el grupo de los trasplantes duales, mostró un 19% con DGF contra 41% de tras-

plantes simples. Había también una tendencia de mejor creatinemia de 1 y 3 años, pero la diferencia no fue significativa. Y finalmente, se halló una proporción de pérdida de injerto en falla en el trasplante dual, 15% contra 22% en trasplantes simples. Estamos muy impresionados por estos resultados y pensamos que es muy interesante de desarrollar este programa, porque será una fuente de incremento de riñones cadavéricos, los cuales dan resultados aceptables.

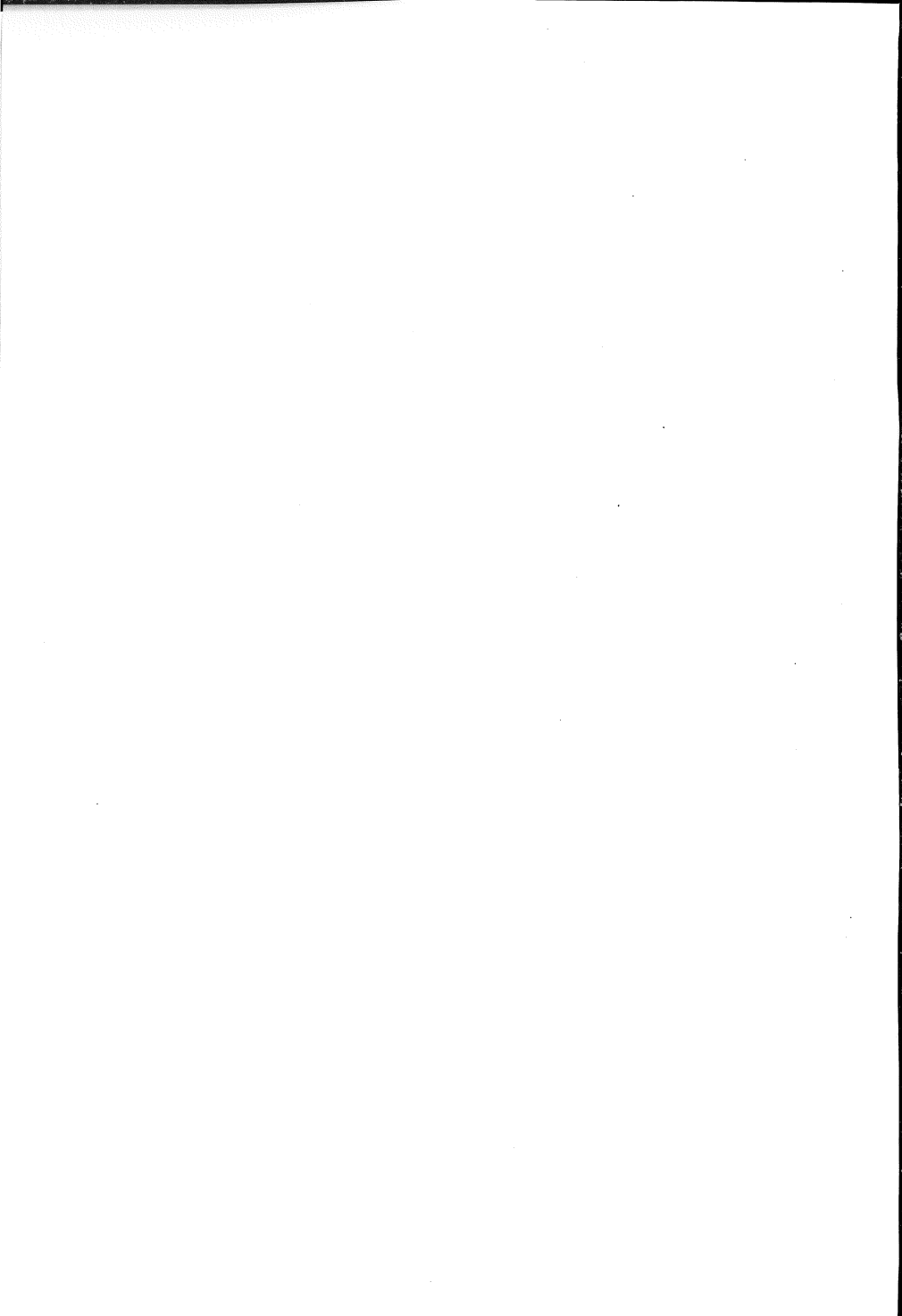
Se puede ver la interacción de factores no inmunológicos e inmunológicos que producen cambios patológicos observados en ciertos pacientes con nefropatía crónica, aloinjerto, necrosis vascular, esclerosis glomerular, etc.

Para concluir, se pueden repasar las recomendaciones de Mónaco para tratar la nefropatía crónica del aloinjerto, con intervenciones profilácticas para la optimización de la compatibilización de HLA, evitando la sensibilización de la transfusión de sangre, la reducción de episodios agudos de rechazo con tracólimus, MMF y con otros agentes, aparear las edades de los donantes y de los receptores, y el peso del donante y del receptor. Medidas para prevenir las lesiones renales: la optimización de donantes de Brenner, la minimización del tiempo de isquemia, estrategias para disminuir los efectos de la hiperfiltración, como ACE inhibidores o A2, tratamientos de alta presión sanguínea y prevención de toxicidad por ciclosporinas, y el uso de inhibidores reductores de la HMO para tratar y prevenir infecciones.

Gracias por su atención.

Trasplante Pancreático

Dra. Nicole Lefrançois



Nuevos procedimientos quirúrgicos, además del desarrollo de nuevos inmunosupresores y el incremento de éxitos aumentan el interés hacia el trasplante pancreático.

Los resultados del Registro Internacional de Trasplantes Pancreáticos, establecido en Minneapolis, pone en evidencia que fueron realizados más de 11.000 trasplantes pancreáticos. Desde el '87 fue obligatorio reportar al RITP los casos de Estados Unidos, pero la información fue voluntaria para los casos fuera del país. Es probable que el número de trasplantes realizados fuera de los Estados Unidos sea mayor en un 30% de lo que se reportó. El trasplante pancreático es raramente comparado con el trasplante de riñón o hígado u otros trasplantes, y algunos años atrás, en Francia, estimamos que la necesidad del trasplante pancreático era alrededor de 3 por millón de habitantes.

El curso natural del tiempo de desarrollo de la microangiopatía diabética es después de 5 a 8 años de comenzada la enfermedad en los pacientes diabéticos y después de 22 a 25 años después de la aparición de la diabetes, la mayoría de los pacientes tuvieron

complicaciones muy severas. El promedio de tiempo en donde el trasplante pancreático fue realizado fue de 22 años.

El trasplante pancreático es muy específico porque concierne a pacientes con diabetes; hay muchas complicaciones quirúrgicas relacionadas con la anatomía y la fisiología pancreática y no tenemos marcadores muy evidentes de rechazo.

Se prefiere un trasplante combinado de riñón y páncreas, al pancreático aislado. Se podría trasplantar el páncreas con posterioridad al riñón en los casos en que el paciente fue trasplantado con bajas complicaciones quirúrgicas, o se puede trasplantar el páncreas aislado.

En la sobrevida de los pacientes trasplantados de riñón y de páncreas, a 1, 2 y 3 años, se puede notar que los resultados del riñón no son muy diferentes de los observados en pacientes no diabéticos. Aun si la sobrevida del paciente no es muy diferente en las 3 posibilidades del trasplante pancreático, la combinación de riñón y páncreas da mejores resultados que cuando se trasplanta el páncreas después del riñón o bien el páncreas aislado.

Existen muchas ventajas trasplantando el páncreas junto con el riñón porque, en esta condición se puede tratar la diabetes y prevenir la recidiva de la nefropatía diabética, todo con una sola operación quirúrgica y sin riesgos quirúrgicos aumentados. En nuestra experiencia, el riñón es un muy buen marcador del rechazo y probablemente cuando se trate el rechazo del riñón, se previene el rechazo del páncreas y hemos observado muy buena sobrevida

del injerto pancreático en este grupo, aunque se debe tener en cuenta que este trasplante es realizado a pacientes de alto riesgo.

Los factores asociados que afectan el resultado del trasplante renal en diabéticos, van desde problemas cardíacos hasta problemas psicológicos.

No hay técnicas óptimas ideales para trasplantar el páncreas y aparecen muchos problemas con el manejo de la secreción exócrina y las complicaciones vasculares. En 1976, en Lyon, se describió la técnica de segmentar el páncreas en partes inyectado con neoprene para bloquear la secreción exócrina. Este trasplante es más fácil y simple porque se deben realizar solamente dos anastomosis, presenta un alto nivel de trombosis (un 20% de los casos) reducción de la masa del injerto y fibrosis progresiva de la glándula.

La patología del páncreas en pacientes que fallecieron luego de 3 años de realizado el trasplante, demuestra que el islote funciona muy bien rodeado por una fibrosis muy densa, debido a la inyección de neoprene.

En 1989 comenzamos con la técnica descrita por Zoringer, la cual utiliza el páncreas completo, con drenaje en la vejiga. Este método permite el drenaje de la amilasa urinaria en la orina para diagnosticar el rechazo pancreático, aunque el nivel de la amilasa urinaria no es realmente específico.

Los problemas frecuentes con esta técnica son la aparición de fístulas; en un 20% de pacientes tenemos que reoperar. Hay muchos problemas con la acidosis severa debida a pérdidas de bicar-

bonato en la orina y la aparición de la hematuria probablemente debido a la cistitis por la irritación enzimática.

En 1993, comenzamos con la técnica del páncreas completo con drenaje entérico, al principio con anastomosis lado a lado, pero hubo muchas oclusiones y se utilizó entonces la técnica Roux in Y.

Desde 1993 muchos grupos utilizaron el drenaje entérico en lugar del drenaje vesical.

La pregunta es ¿cuál es el mejor drenaje venoso para el páncreas? El drenaje venoso portal es teóricamente más fisiológico porque el efluente venoso pancreático drenado en el sistema portal previene la hiperinsulinemia, aunque el drenaje venoso sistémico es la técnica más empleada en la mayoría de los centros, con buenos resultados.

En nuestra experiencia, desde 1976 a 1989, la mayoría de los injertos fueron de páncreas segmentado y se realizaron injertos de drenajes entéricos en 95 pacientes y drenajes de vejiga en 53 pacientes; efectuamos 35 trasplantes de páncreas aislados, en especial al comienzo de la experiencia; en 21 casos, fue necesario el retrasplante.

Nuestros pacientes de Lyon tuvieron una edad muy baja, con una duración media de diabetes de 23 años de duración, 87% de los pacientes estuvieron bajo diálisis y, el 100% de los pacientes tuvieron neuropatía y lesiones vasculares periféricas, y la cardiopatía sintomática estuvo presente en un 53% de los casos.

La consecuencia inmediata de un trasplante pancreático exitoso es la aparición de estados euglicémicos insulino-independientes, con la normalización de los niveles de glucemia y de HBA1C, y efectos favorables en los perfiles lipídicos; en algunos casos se puede observar hiperinsulinemia.

Después de la revascularización pancreática se puede observar una muy buena liberación de insulina.

La HBA1C se normaliza a los 3 meses y los perfiles metabólicos de los pacientes evidencian que los niveles de glucosa en sangre se acercan a lo normal. Cuando se utiliza páncreas segmentado, los niveles de liberación de insulina son menores.

Si analizamos la Prueba de Tolerancia Oral a la glucosa en trasplante de páncreas segmentado y total, se puede ver que en el páncreas total aparece un perfil de glucosa en sangre y una secreción normal de insulina libre, mientras que con el páncreas segmentado aparece hiperglucemia y una liberación de insulina menor.

Si analizamos los efectos del drenaje sistémico vs. el drenaje portal, en la Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral 6 meses después del trasplante, no observamos diferencias concernientes a los niveles de glucosa, o péptico C o insulina.

Existe la posibilidad de que haya una recidiva de la diabetes después del trasplante. Hemos tenido un paciente que perdió la actividad del páncreas 7 años después de ser trasplantado, fue re-trasplantado 3 años después y el cirujano quedó sorprendido,

porque encontró un páncreas cercano a lo normal sin ninguna atrofia. Cuando se examinó el páncreas, se pudo observar que no había signos de infiltración celular ni fibrosis y que el tejido exócrino al igual que el tejido endócrino estaban muy bien preservados. Cuando se tiñó el tejido con anticuerpos policlonales contra glucógeno, se pudo ver que la mayoría de las células de los islotes están muy bien teñidas, pero ninguna de las células del islote están teñidas con anticuerpos policlonales contra insulina, lo que reflejaba la pérdida selectiva de la secreción de las células Beta.

¿Cuál es ahora el efecto del trasplante pancreático en las complicaciones diabéticas?

Con la retinopatía, sabemos que la hiperglucemia crónica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y el progreso de la complicación y que la presencia de una retinopatía diabética severa no es beneficiosa para el trasplante pancreático, de acuerdo a la primera publicación del Grupo de Minneappolis en 1989, que significó una desilusión para nosotros. Sabemos ahora que los estados de neuropatía temprana parecen beneficiarse con el trasplante pancreático, aunque este progreso se ve sólo después de 3 años de realizado el trasplante.

¿Qué datos tenemos sobre nefropatía en trasplante de riñón?

Sabemos que algunos signos histológicos de nefropatía diabética tales como el aumento del grosor de la membrana basal o volúmenes glomerulares aumentados se pueden ver en riñones normales trasplantados a pacientes diabéticos tan sólo después de 2

años de realizado el trasplante, y sabemos que trasplantes simultáneos de páncreas y riñón pueden prevenir lesiones diabéticas renales en aloinjertos de riñón.

En los datos de Minneapolis se evalúan la enfermedad de la membrana basal glomerular en 3 categorías de pacientes: diabéticos con trasplante de riñón, diabéticos con trasplante de riñón y páncreas y pacientes sin riesgo de diabetes trasplantados de riñón. Se puede ver que los pacientes que tienen rangos anormales son pacientes diabéticos con trasplante de riñón y no de páncreas. Esta fue la primera publicación sobre este tema.

En nuestro centro, analizamos la función renal y realizamos biopsias a largo plazo, 10 años después del trasplante, en 10 receptores de riñón y páncreas y en 5 receptores de riñón solo, o que perdieron el páncreas. Encontramos que no había diferencias en el clearance de inulina pero en los con páncreas no funcionando, los niveles de albuminuria eran altos. Estos hallazgos se pueden correlacionar con los estudios histológicos, que muestran glomerulos grandes, con incremento del grosor de la membrana tubular basal, en tanto que los pacientes con el páncreas funcional tienen glomerulos de menor tamaño y membrana tubular normal.

Datos muy importantes publicados por Paula Fioretto recientemente, analizan la biopsia renal con la función del riñón, antes y después de un trasplante pancreático solo. Esta autora muestra que el trasplante pancreático es capaz de revertir la lesión de la nefropatía diabética pero que esta reversión ocurre más allá de 5 años de realizado el trasplante.

Luego de 10 años hay una disminución significativa de la enfermedad de la membrana basal glomerular y una significativa disminución de la enfermedad de la membrana basal tubular y también una disminución significativa del mesangio y la fracción del mesangio glomerular.

¿Qué pasa con la neuropatía periférica?

Después de 2 años de seguimiento de los síntomas, sólo mejoraron en pacientes receptores simultáneos de riñón y páncreas, mientras se fueron deteriorando en los pacientes diabéticos trasplantados con riñón solo; la velocidad de conducción nerviosa, motora y sensitiva aumentó mucho más en los trasplantados simultáneos de riñón y páncreas que en los receptores de riñón solo.

Los resultados del Grupo de Minneapolis muestran que el índice motor mejora en el grupo de los trasplantados simultáneos de riñón y páncreas, comparado con los trasplantados de riñón solamente. También el índice sensorial y el índice autonómico mejora en el grupo de los trasplantados simultáneos comparado con el grupo de trasplantados de riñón solo.

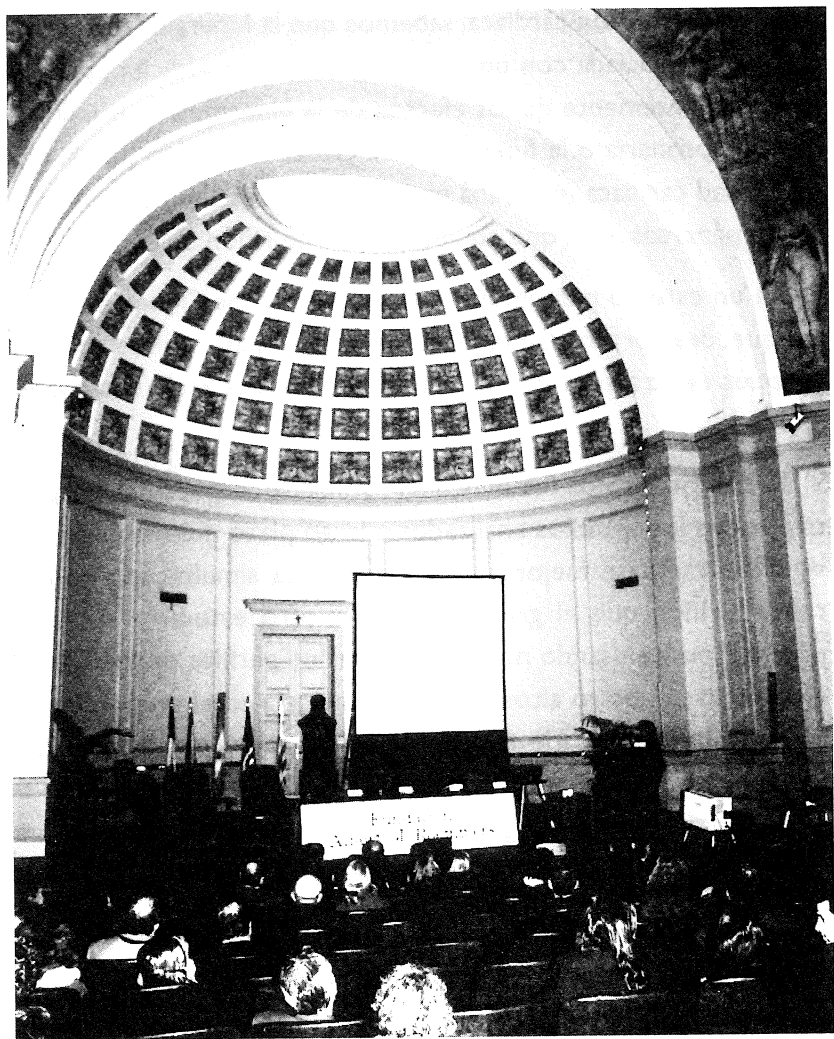
El Grupo de Milán muestra que, cuando la neuropatía es muy severa antes del trasplante, no se obtienen efectos benéficos con el trasplante simultáneo de riñón y páncreas vs. riñón solo, pero cuando el índice de la velocidad de conducción nerviosa en pacientes diabéticos afectados por nefropatía es menor, observan mejorías que se observan únicamente en pacientes con páncreas funcional.

Sobre la función cardíaca, sabemos que la hiperglucemia crónica ha sido asociada con una contractilidad miocárdica deprimida, independientemente de los efectos de la hipertensión o la insuficiencia coronaria o la función renal. Gaber demostró que la contractilidad cardíaca mejoraba en los receptores simultáneos de riñón y páncreas, más que en receptores de riñón solo.

En un estudio muy interesante del Grupo de Sidney, se muestra que, desafortunadamente, la macroangiopatía puede aparecer después del trasplante aun cuando el páncreas esté funcionando bien.

La calidad de vida fue muy bien estudiada después del trasplante y todos los estudios analizados a largo plazo muestran que fue significativamente mejor en los trasplantes simultáneos de páncreas y riñón que el grupo del riñón; otro estudio a 6 meses, post-trasplante usando nuestros índices de perfiles de impacto de enfermedad, mostró altos niveles de mejoría en el grupo de trasplantes simultáneos de riñón y páncreas; otro indicador era el MOSSF36 que compara el grupo de trasplantados simultáneos de riñón y páncreas con el grupo de riñón y evidenció una muy importante mejoría sólo en los trasplantes simultáneos.

Para concluir podemos señalar que los buenos resultados del trasplante pancreático se incrementan con el tiempo.

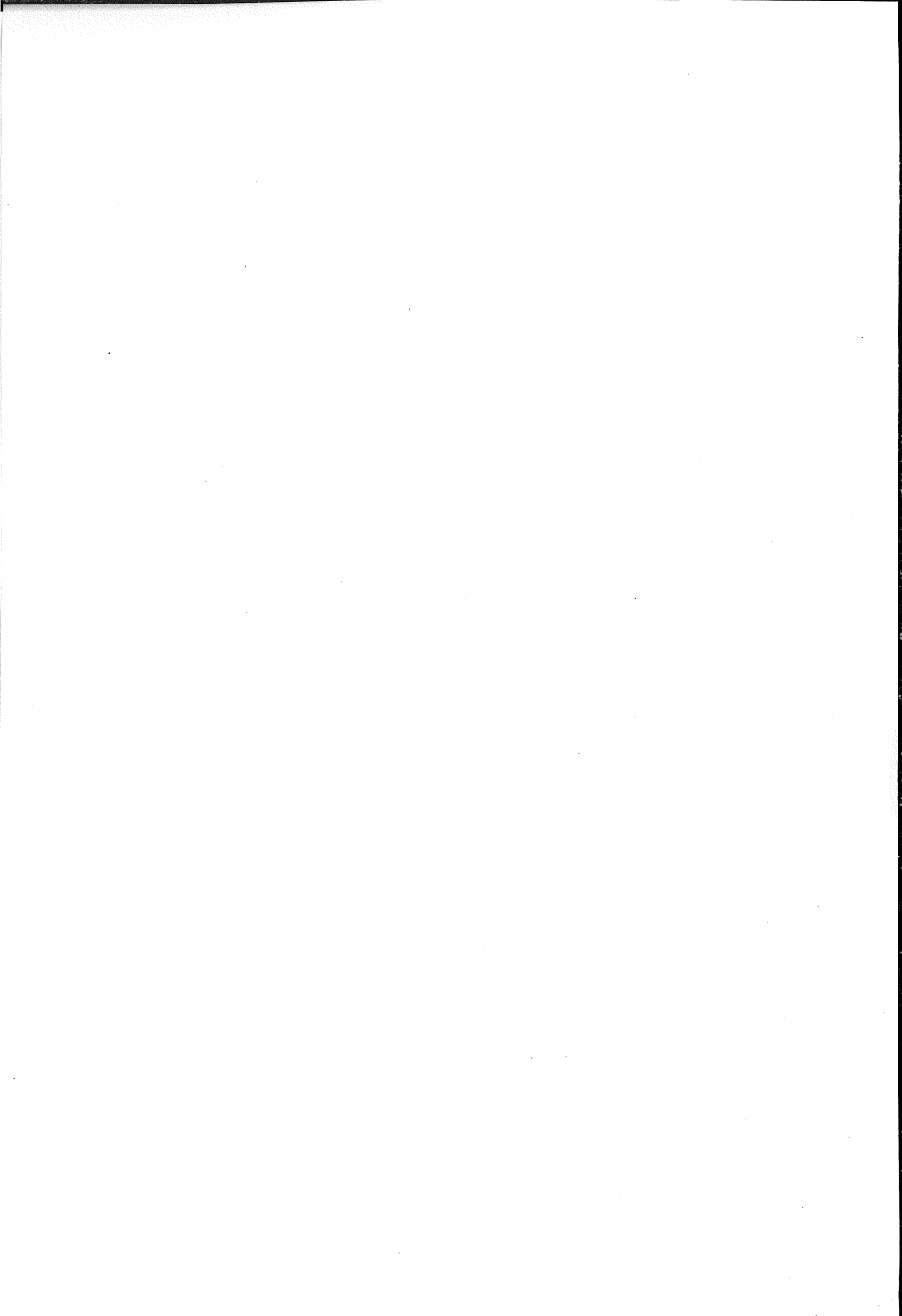


Un aspecto del Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina durante el Simposio

Xenotrasplantes: aspectos médicos, científicos y éticos

Dr. Didier Houssin

Director General del
Etablissement Français des Greffes



El interés en el xenotrasplante responde a una exigencia de orden terapéutico. Se pretende, mediante el trasplante de un órgano, de tejidos o de células de origen animal, sanar a un receptor humano enfermo. El xenotrasplante podría resolver el problema principal de factibilidad que presenta el alotrasplante: la escasez de injertos provenientes de donantes humanos.

El proyecto de xenotrasplante en el hombre es antiguo. Sin remontarse a los experimentos quiméricos o a los primeros trasplantes de tejidos exogénicos, en 1905 Jaboulay hizo en Lyon el primer intento de trasplante de un riñón de animal en el hombre, pero el procedimiento fracasó. Desde fines de los años '80, un mejor conocimiento de los conocimientos de los mecanismos de rechazo de los xenoinjertos ha permitido diseñar, de manera realista, métodos eficaces de prevención de dicho rechazo y, por lo tanto, poner fin a la larga serie de fracasos del xenotrasplante.

El xenotrasplante en humanos, ya sea con el uso de donantes primates o porcinos, trata de eliminar las diferencias e incompatibilidades biológicas establecidas durante varios millones o dece-

nas de millones de años en la evolución de las especies. Si bien los primates superiores, llamados antropomorfos, se descartan rápidamente y los mandriles aún conservan pocos seguidores, el cerdo atrae la atención del hombre cada vez con mayor frecuencia. Esto se debe a múltiples factores, principalmente de orden práctico, y a pesar de las enormes diferencias filogenéticas que existen entre los receptores humanos y los donantes porcinos. El manejo del rechazo sigue siendo la problemática dominante para lograr la eficacia del xenotrasplante, pero también surgen en segundo término otros temas, tales como consideraciones y obstáculos morfológicos, fisiológicos, prácticos y económicos.

A principios de siglo, poco después del desarrollo de la técnica de anastomosis vasculares, que le valió después el premio Nobel a Alexis Carrel, los dos primeros trasplantes renales en el hombre fueron realizados por Matthieu Jaboulay en Lyon con un riñón de cerdo y un riñón de cabra en 1906¹, aunque sin éxito en cuanto a la recuperación de la función del trasplante renal. Ensayados en pacientes con insuficiencia renal terminal, constantemente mortal en esa época, esos trasplantes fueron seguidos de otros ensayos aislados en Europa, recurriendo a riñones de primates, siempre infructuosamente^{2,3}. Si el desarrollo de suturas vasculares permitía restablecer una circulación sanguínea en el seno del injerto, no se podía ejercer en cambio ningún control sobre los acontecimientos biológicos que ocurren en el seno del injerto después de la vascularización.

Frente a los repetidos fracasos, el xenotrasplante de órganos

marcó un tiempo de detención, reemplazado entre los años 1910 y 1930 por el desarrollo del trasplante de glándulas endocrinas. En 1913, Serge Voronoff⁴ trasplantó una glándula tiroides de chimpancé a un paciente que sufría de mixedema. Después de haber creado en el Colegio de Francia una Estación Experimental de Cirugía en 1919, injertó en el hombre, al año siguiente, trozos de testículos de chimpancé en el escroto para estimular las actividades físicas e intelectuales y luchar contra la senilidad. Los resultados fueron considerados tan espectaculares a partir de la tercera tentativa que, 15 años más tarde, se habían realizado 2.000 trasplantes de "revitalización". Luego el xenotrasplante cayó nuevamente en el olvido.

Cuando comenzaba la hemodiálisis y los primeros aloinjertos de riñón con donante vivo se efectuaban con éxito, surgió el problema de la falta de donantes ya a fines de los '50, lo cual reactivó la idea del xenotrasplante. La demostración del efecto inmunosupresor de la asociación azatioprina-prednisona en 1962 impulsó a Keith Reemtsma⁵ a intentar nuevos procedimientos de xenoinjerto renal en Estados Unidos a partir de 1963, con riñones de chimpancés. Al mismo tiempo, Hitchcock⁶, luego Starzl⁷ en Estados Unidos y Traeger⁸ en Francia comenzaron a utilizar riñones de mandriles. La supervivencia de los receptores fue tan limitada que se instauró una moratoria de hecho. No obstante, de esta oscura sucesión de fracasos médicos emergió una información sorprendente: un paciente había sobrevivido 9 meses con un riñón de chimpancé y había podido retomar sus actividades como maestro de escuela. Falleció por complicaciones de un trastorno

electrolítico, en tanto el injerto no presentaba signos de rechazo en la autopsia.

La esperanza en los trasplantes de riñón trajo aparejada una nueva esperanza en los trasplantes de corazón. El primer trasplante de corazón en el hombre no fue realizado por Barnard en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, en 1967, sino por Hardy en 1964⁹ con el corazón de un chimpancé. Resultó un fracaso al cabo de dos horas, debido al tamaño demasiado pequeño del xenoinjerto.

Cabe destacar que no se tomó ninguna precaución microbiológica en esa época en cuanto a la fuente animal, no se hizo referencia a ningún riesgo. Sin embargo, las infecciones bacterianas en la flora de los receptores inmunodeprimidos fueron la causa de numerosos decesos. Nunca se informó ninguna consecuencia desfavorable en el campo infeccioso en los círculos de los receptores desde los primeros intentos de xenotrasplante.

La serie de fracasos de algunas otras tentativas con corazones de chimpancé o de mandril concluyó en 1985, con un bebé prematuro, Baby Fae, portador de una malformación cardíaca, quien, sin embargo, sobrevivió 20 días con un corazón de mandril¹⁰. Se acababa de descubrir una nueva molécula inmunosupresora, la ciclosporina.

Una cantidad de factores impulsó a los equipos a realizar los xenotrasplantes: el incremento significativo del número de trasplantes de hígado, la esperanza de que un hígado de animal resista al virus de la hepatitis B y de que los receptores humanos no

sufran, por lo tanto, de una hepatitis recurrente después del trasplante, y el surgimiento del potencial de investigación de la biología molecular. En 1992, el equipo americano de Starzl obtuvo la autorización para realizar cuatro xenotrasplantes hepáticos en el hombre. Los resultados fueron decepcionantes y se suspendieron los ensayos¹¹. Sin embargo, un hombre logró vivir algunas semanas con el hígado de un animal, del cual aparentemente evolucionó hace alrededor de 25 millones de años. En esa ocasión, no se hizo ninguna referencia al riesgo microbiológico, si bien la presencia del ADN del mandril se constató en el suero del receptor durante 35 días, así como en el corazón, el pulmón, el riñón y dos ganglios linfáticos.

Al aceptarse las limitaciones de la utilización de donantes primates, el interés comenzó a centrarse en los donantes porcinos. En el mismo período, Religa intentó en Polonia el trasplante de un corazón de cerdo en el hombre, con un desenlace fatal al cabo de algunas horas. En 1995, un xenoinjerto heterotópico de un hígado de cerdo fue practicado por Makowka con carácter de asistencia temporaria a un paciente con hepatitis fulminante¹², pero la supervivencia se limitó a 34 horas.

Además de estos intentos con órganos, se realizaron procedimientos de perfusión con elementos viables de origen porcino, para tratar la insuficiencia hepática aguda. En 1965, Eiseman llevó a cabo la primera perfusión extracorpórea de un hígado entero de cerdo, lo cual sugirió un mejoramiento del estado neurológico de los pacientes¹³. Esta técnica también se intentó con hígados

de otros animales (mandril, macaco, vaca, cerdo), y todavía es, para algunos¹⁴, la que mejor se adapta a las complicaciones de la hepatitis fulminante. Se pueden comparar con estos ensayos otros procedimientos rápidamente abandonados de xenoperfusión hepática por circulación cruzada en espera de un aloinjerto, entre el mandril y el hombre¹⁵⁻¹⁷, y entre el chimpancé y el hombre¹⁸, y ensayos más recientes con hígados bioartificiales por perfusión extracorpórea de hepatocitos de conejo¹⁹ y de cerdo²⁰⁻²⁴, con el uso de diversos métodos técnicos.

Para completar esta lista de intentos de xenotrasplantes, es necesario mencionar las perfusiones de bazo de cerdo efectuadas en Rusia en 1991 en las infecciones purulentas pleuropulmonares²⁵ y en otras indicaciones tales como el asma²⁶, las complicaciones sépticas de la cirugía o el lupus eritematoso²⁸, con el fin de reactivar el sistema de defensa inmunitaria, las perfusiones de riñón de cerdo en Göteborg en 1995²⁹, los xenoinjertos de piel de cerdo para el tratamiento de quemaduras graves en los años ochenta³⁰, reactivados recientemente en China³¹, pero también en Alemania y en Estados Unidos, y algunos injertos de células nerviosas.

Por último, a pesar del fracaso de Ricordi en Pittsburgh en 1994³², Ilstadt practicó³³ en 1996, con la autorización de la "Food and Drug Administration" (FDA)³⁴, la Dirección de Alimentos y Fármacos de EE.UU., un trasplante de médula ósea de mandril en un paciente afectado de SIDA³⁵. El objetivo fue usar linfocitos T de mandril, resistentes al HIV, para reconstituir el sistema inmunitario del paciente.

El injerto de células de mandril fracasó³⁶ probablemente debido a que el receptor no había recibido suficiente radioquimioterapia inicial.

Recientemente, se compiló una revisión general sobre el xenotrasplante.³⁷ El número total de ensayos clínicos realizados en el mundo con xenoinjertos porcinos como fuente animal se puede calcular de la siguiente manera:

- perfusión / filtración de hígado (35 casos en los Estados Unidos, 10 casos en Francia y 2 casos en Australia) en la indicación de hepatitis fulminante o de insuficiencia hepática,
 - perfusión / filtración de bazo (alrededor de 100 casos en Rusia),
 - perfusión / filtración de riñón (2 casos en Suecia),
 - injerto de islotes pancreáticos, posiblemente encapsulados (4 casos en Nueva Zelanda y 10 casos en Suecia), en el tratamiento de la diabetes,³⁸
 - ensayos de trasplante de células fetales para pacientes con enfermedad de Parkinson (12 casos en Estados Unidos, fase I),³⁹ enfermedad de Huntington⁴⁰ y esclerosis lateral amiotrófica,⁴¹
 - trasplante intratecal de células cromafines bovinas para aliviar el dolor agudo en pacientes con cáncer terminal (3 casos en Suiza⁴²).
- A pesar de este largo y difícil pasado de fracasos médicos, el xenotrasplante ha cobrado cada vez mayor magnitud. Los clínicos

y los investigadores planificaron nuevos ensayos clínicos, con el respaldo de empresas que invirtieron en este tipo de proyectos. Los ensayos clínicos en trasplantes de órganos o de células xenogénicas, provenientes especialmente de cerdos modificados por transgénesis, se llevaron a cabo y se anunciaron en Estados Unidos y en Europa a mediados de los años '90. El motivo de este avance fue la investigación científica de los años '80 y '90, que dio una mayor credibilidad al proyecto.

ASPECTOS CIENTIFICOS

Hoy en día, parece posible evitar la catástrofe biológica causada por el rechazo xenogénico hiperagudo entre especies muy alejadas desde el punto de vista de la evolución. El contacto entre la sangre del receptor humano y el tejido del xenoinjerto porcino desencadenan una reacción en cascada de eventos biológicos, basada en la activación de células endoteliales del xenoinjerto y del sistema de complemento del receptor, la cual causa una necrosis hemorrágica rápida del xenoinjerto. Esta cascada es desencadenada por los anticuerpos presentes en el hombre que, fuera de toda inmunización previa, reconocen naturalmente los antígenos denominados xenogénicos. Estos son principalmente factores determinantes bioquímicos del tipo de los hidratos de carbono, específicamente el alfa (1-3) galactosa, expresado en las células endoteliales que recubren la pared interna de los vasos sanguíneos del cerdo. El contacto entre los anticuerpos y los antígenos activa las células endoteliales y el sistema de complemento.

La estrategia desarrollada en numerosos laboratorios fue la de tratar de bloquear las consecuencias de la reacción antígenos-anticuerpos disminuyendo los anticuerpos naturales presentes en el receptor humano. Sin embargo, esta estrategia se enfrenta con dos obstáculos: por un lado, la dificultad de disminuir los anticuerpos de manera completa, por otro lado, el crecimiento muy rápido de estos anticuerpos en el receptor, a pesar de la administración de medicamentos tendientes a limitar la producción de estos anticuerpos por parte de los linfocitos.

Los progresos de la biología molecular, que hicieron posible crear animales transgénicos, permitieron desarrollar estrategias de investigación para bloquear la reacción antígenos-anticuerpos de una manera más eficaz. Más específicamente, a través de la transgénesis podemos modificar el genotipo de un animal, con el fin de permitir que las células que lo componen expresen factores determinantes nuevos en su superficie. Este es, hoy en día, un componente esencial del xenotrasplante. Sin embargo, esta estrategia particular se enfrenta con otro problema: estos factores determinantes antigénicos son azúcares y, en la actualidad, la modificación por transgénesis de la expresión bioquímica en la superficie se asocia principalmente con las proteínas, lo cual no encaja con el objetivo fijado.

De este modo, la estrategia más interesante hasta el día de hoy ha sido la de tratar de actuar por debajo de la reacción antígenos-anticuerpos, es decir, concentrarse en la activación del sistema de complemento humano.

La activación del complemento humano, que inmediatamente causa el rechazo de un injerto xenogénico, puede ser bloqueada o disminuida en forma significativa si una proteína inhibidora está presente en el medio del xenoinjerto cuando éste es perfundido otra vez por la sangre humana. Una de estas proteínas se denomina "Decay Accelerating Factor" (DAF) (Factor de Aceleración del Deterioro). El xenoinjerto extraído de un animal, cuyas células expresan el DAF humano tiene, en su seno, un elemento bioquímico capaz de limitar las consecuencias de la activación inevitable del sistema del complemento, desencadenada por la unión de xenoantígenos porcinos y anticuerpos naturales humanos.⁴³

Estas modificaciones biológicas del xenoinjerto, las cuales implican la creación de animales transgénicos con ciertas células que expresan factores determinantes bioquímicos humanos, no nos permiten controlar el proceso de rechazo general. Lejos de eso, parecen hoy en día capaces de dilatar, o aun de evitar, el violento componente humoral inicial.

Tal progreso podría aumentar mediante un manejo específico concomitante del sistema inmunitario del receptor con el objetivo de crear un estado de tolerancia inmunológica específica. En tal estado, el receptor sería capaz de tolerar el xenoinjerto porcino, manteniendo su capacidad de luchar contra los agentes infecciosos hostiles, en especial los virales. Sin embargo, cabe notar que no se deben considerar estos avances científicos, y menos aún las perspectivas de progreso, como éxitos médicos.

Es interesante constatar que, hoy en día, la mayor parte de estos esfuerzos de investigación que pretenden desarrollar el xenotrasplante en el hombre centran su atención en la posible transmisión al hombre de agentes infecciosos de origen animal. Si bien en los experimentos esporádicos del siglo pasado se les prestaba poca atención a los riesgos de transmisión al hombre de agentes infecciosos de origen porcino, hoy en día esta situación evolucionó considerablemente. No obstante, el contexto creado por la infección del HIV y la enfermedad de Creutzfeld Jakob suscitó el planteamiento de los posibles riesgos por el pasaje de agentes infecciosos del animal al hombre, especialmente dentro de la perspectiva del xenotrasplante. A pesar de todas las medidas de precaución tomadas para la selección, la producción y la cría de animales (por ejemplo, la selección de animales sin agentes infecciosos), el problema se plantea con los virus integrados en el genoma del cerdo, que no será posible eliminar mediante técnicas especiales de cría y producción.

En la actualidad, el retrovirus endógeno porcino es, entre otros agentes virales, el objeto de muchos trabajos científicos.⁴⁴ Los retrovirus endógenos animales son fragmentos de ADN genómico proviral integrado y se pueden transmitir según el modo mendeliano. Existen por lo menos cincuenta copias de retrovirus endógenos porcinos en los cromosomas del cerdo y, por lo tanto, esos retrovirus no se pueden eliminar a través de métodos específicos de selección de animales. Dado que estos retrovirus son potencialmente patógenos y que la investigación ha demostrado recientemente que los retrovirus endógenos porcinos ge-

nómicos presentan un tropismo de las células humanas en cultivo, numerosos microbiólogos advirtieron sobre los potenciales riesgos del xenotrasplante, no solamente para el receptor, sino también para sus allegados y posiblemente para toda la población humana.

Un trabajo reciente consistió en la recolección de sangre de varias docenas de pacientes que, en los últimos años, estuvieron en contacto por razones terapéuticas con células vivas porcinas. Se incluyeron los diversos procedimientos de xenotrasplante mencionados con anterioridad, desde el injerto de células a la puesta en circulación de sangre del receptor en un dispositivo bioartificial extracorpóreo que contenía células porcinas. En todos estos enfermos, la utilización de técnicas de calidad superior para detectar ADN viral genómico o antígenos virales en suero dio resultados negativos.⁴⁵

Esta observación tendrá, por cierto, un efecto alentador en la continuación de los trabajos con miras a una aplicación clínica del xenotrasplante. No responde todos los interrogantes, y algunos quedan en suspenso: ¿Qué ocurriría si las células provinieran de cerdos transgénicos, en lugar de provenir de cerdos normales? ¿Y qué sucedería si los xenoinjertos portadores de retrovirus endógenos y provenientes de animales transgénicos interfirieran en la activación del sistema de complemento, una defensa importante contra los virus? ¿Existen otros tipos de virus que la selección animal no puede eliminar por completo, tales como los parvovirus o los circovirus porcinos?⁴⁴

ASPECTOS ETICOS

A medida que se anunciaban los ensayos clínicos de xenotrasplantes a gran escala, a principios de la década del '90, en los cuales también participaba la industria, comenzó a surgir una cantidad de consideraciones éticas: la eficacia de los tratamientos terapéuticos programados, el grupo de enfermos que espera un xenoinjerto, el bienestar de los animales, la manera en que la sociedad va a recibir una novedad tal, y sobre todo los riesgos que corren nuestras comunidades. Las encuestas sobre la aceptabilidad social de un proyecto tal aparentemente no revelan obstáculos insalvables: algunas personas incluso creen que el procedimiento podría representar una solución a los problemas originados por la extracción de órganos de los cuerpos de personas fallecidas, con miras al trasplante. En la actualidad, el riesgo sanitario para la comunidad domina, de hecho, el debate ético. Los microbiólogos advirtieron sobre los posibles riesgos, y los servicios de salud pública escucharon el mensaje.

El debate ético ha tomado diversas formas, comenzando en el nivel nacional, primero en Gran Bretaña,⁴⁶ donde la aplicación clínica parecía más cercana, para extenderse en el nivel internacional en el seno de diferentes organismos. En Francia, el "Comité Consultatif National d'Ethique" (Comité Consultivo Nacional de Etica), consultado en 1996, dio a conocer su opinión en 1999. Se llegó a la conclusión de que la investigación del xenotrasplante era importante, pero que los estudios clínicos eran prematuros, principalmente por razones de seguridad sanitaria y debido al he-

cho de que aún no se ha demostrado hasta la fecha la potencial eficacia terapéutica de un proyecto de esta índole.

Debido a los potenciales riesgos de transmisión entre especies de agentes infecciosos animales desconocidos o poco conocidos a los receptores humanos, se suscitaron ciertas inquietudes con respecto al xenotrasplante: la existencia de retrovirus porcinos, la función potencial de la modificación genética porcina de facilitar una adaptación previa de virus animales a la infección humana, el contacto estrecho entre el xenoinjerto animal y el receptor humano, el hecho de que el tratamiento inmunosupresor puede desempeñar una función de facilitación, la latencia posiblemente prolongada de la infección del receptor o la de su entorno. La investigación de pruebas de detección de retrovirus porcinos, la selección, producción y cría de animales donantes exentos de organismos patógenos específicos, la definición de las condiciones apropiadas de extracción y transporte de xenoinjertos, el establecimiento de métodos de vigilancia a corto, mediano y largo plazo, del receptor y de su medio, el aseguramiento del registro y la ejecución de los ensayos clínicos, la constitución de memorias biológicas, el aseguramiento de una coordinación internacional en términos de mecanismos de monitoreo y formación, son algunas de las medidas más significativas tomadas actualmente o planeadas por diferentes países. Estas medidas ya han tomado una forma jurídica, en Francia, dentro del marco de la ley del 1 de julio de 1998, y también en Gran Bretaña, con la creación de un comité ad hoc: el "United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority" (Autoridad Reguladora Interina del Xenotrasplante en el Reino Unido).

En realidad, no hay necesidad de evocar la larga historia del xenotrasplante y su aplicación actual (se realizan varios miles de xenotrasplantes de tejidos no viables cada año). La noción de trasplantar material vivo xenogénico en humanos, material tan cargado de sentido como el corazón u otros órganos vitales, apela a cada uno de los participantes. Las preguntas específicas y la forma en que éstas se analizan alimentan su discurso y la necesidad urgente de un debate público. El paso hacia el xenotrasplante parece lo suficientemente obvio como para que estos interrogantes encuentren respuestas precisas, completas e inmediatas.

Los motores de esta marcha son potentes: aliviar el dolor o afecciones crónicas tan comunes como la diabetes, evitar una discapacidad o una muerte prematura, no solamente en los países donde no se practica el trasplante humano, sino también en aquéllos donde esta práctica es frecuente, porque nada dice que el estado de muerte cerebral no se vaya a disipar lentamente. La actitud precavida de los clínicos, el carácter insostenible de la espera de los enfermos, y la curiosidad humana, animan estos motores. El entusiasmo de los investigadores clínicos ha hecho eco en el seno de la industria que, después de haber evaluado el mercado de los procedimientos de alotrasplante, está comenzando a entender el alcance total del mercado del xenotrasplante.

"Certain promise, uncertain risk"⁴⁴ ("Promesa cierta, riesgo incierto"). Frente a la marcha hacia el xenotrasplante, algunos oponen y opondrán resistencia. En primer lugar aquéllos que, si bien comprenden las posibilidades que el xenotrasplante podría

brindar, perciben antes que nada los riesgos que éste conlleva, ya sean teóricos, potenciales o reales: riesgos para el paciente y quienes lo asisten, para su familia y eventualmente para el público en general a largo plazo. Con frecuencia, los microbiólogos, profesionales de la salud, cuyo conocimiento no puede ser puesto en duda fácilmente por los clínicos o los industriales, y quienes tienen la ventaja de ser escuchados por los responsables de la salud pública, advierten acerca de los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas a través de los xenoinjertos.⁴⁷ Como se observó en los Estados Unidos, en Gran Bretaña y en Francia en los últimos meses, los funcionarios de salud no querrán entorpecer un avance terapéutico potencial pero exigirán que, si los riesgos son inherentes al progreso, se tomen precauciones importantes, por el temor de difusión de agentes patógenos virulentos de origen animal. También opondrán resistencia todos aquéllos que defienden al reino animal, o a parte de ese reino. Esta nueva explotación de los animales, en especial si está preparada a través de una modificación de su patrimonio genético, les parecerá otra señal de la insoportable hegemonía del hombre sobre el mundo y hará surgir protestas antixenotrasplante.

Hoy en día, el público confunde fácilmente el trasplante científico con sueños quiméricos y no comprende probablemente toda la dimensión humana del proyecto del xenotrasplante ni los aspectos positivos y los objetivos lúcidos que las técnicas de ingeniería genética pueden aportar a la ciencia. Por su carácter simbólico, el xenotrasplante plantea interrogantes sobre lo que significa ser un ser humano y la relación de la humanidad con el mundo

animal. Estos temas atraerán la atención de cada uno de nosotros. Para ilustrar este punto, pensemos en el bestiario. A lo largo de la historia, el cerdo ha sabido atraer tanto el afecto como la repulsión. Hoy en día, es el principal candidato potencial de los proyectos de xenotrasplante. Sin embargo, el chimpancé sigue siendo eminentemente simpático, y en el sentido literal del término compasivo, muchos están dispuestos a sufrir con él y, si es necesario, por él. Son pocos aquellos que en realidad le ven un futuro en el campo del xenotrasplante.

En Europa, el público tiene una opinión más bien negativa de la ingeniería genética usada para modificar animales con miras al xenotrasplante en humanos.⁴⁸ La gente todavía no ha percibido los beneficios que podría brindar. No miden los riesgos de manera apropiada, pero serán muy cautelosos con ellos. Lo más importante es que no consideran que el proceso es muy natural. Los juicios emitidos sobre el carácter natural o no natural de la acción humana y su aceptabilidad desde un punto de vista moral son el gran desafío de la educación. Los juicios emitidos sobre el xenotrasplante no serán, por cierto, la excepción a la regla. Apenas se ha admitido, a menudo sólo parcialmente y solamente en forma reciente, que la muerte cerebral en efecto significa la muerte real, cuando el público de repente es distraído por una nueva realidad: la noción de un donante aun más sorprendente, ¡el animal! La información, el debate público y las reflexiones profundas son un aspecto indispensable del proyecto.

Si bien la marcha hacia el xenotrasplante parece inexorable,

cada elemento del proceso invita a la prudencia. El "espíritu pionero" de la ciencia y las operaciones altamente publicitadas han sido incapaces de demostrar su éxito en los procedimientos de xenotrasplante. Por el contrario, en realidad exacerban los miedos por los riesgos que conlleva y las motivaciones profundas de los diversos involucrados. La única manera de que el xenotrasplante gane credibilidad y sea aceptado por el público será aumentando la cantidad de experimentos en animales, que puedan tener amplia replicación y ser convincentes, utilizando torrentes de saliva y de tinta para explicar en qué sentido el xenotrasplante es un proyecto humano, describiendo la forma de llevar a cabo los estudios clínicos y estableciendo vastas medidas de precaución para luchar contra los riesgos de infección.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Después de cien años de fracasos, y cuando el éxito médico parece despuntar, los requisitos terapéuticos que exige el xenotrasplante se enfrentan con dos obstáculos: por un lado una barrera cultural levantada por su carácter poco natural, y por otra parte, el temor comprensible por los riesgos que podría generar para la sociedad, en nombre del cuidado suministrado a un enfermo. Sin embargo, no queda ninguna duda de que si no se detectan accidentes y una vez que se hayan tomado todas las medidas de seguridad posibles, la demostración innegable del éxito de un xenotrasplante, por ejemplo un primate que viva varios meses en buenas condiciones con un órgano xenogenético que asegure por

sí solo una función vital, conducirá hacia la etapa de ensayos clínicos de los xenotrasplantes.

Al tratar de superar la valla que rodea a la especie humana, vemos que ésta es muy alta. A través de la manipulación de los seres vivos, el hombre está tratando de derribar la barrera biológica que la evolución construyó gradualmente entre las especies, y finalmente, el ser humano está creando una convergencia capaz de reducir la especificidad de ciertos agentes infecciosos. El hombre está modificando radicalmente su relación con el mundo animal, y, mediante la unión de elementos que, simbólicamente son completamente extraños, está acelerando su propia reconstrucción, en nombre de la vida.⁴⁹

BIBLIOGRAFIA

1. Jaboulay M, Greffe de reins au pli du coude par soudures, artérielles et veineuses, Lyon Méd. 1906; 107: 575.
2. Ungér I, Transplantation des vaisseaux et des organes, B. Fur. Chir., 1908; 46: 1367.
3. Morel L, Papin E., Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales, Biologie Médicale, 1913; 11 (10): 397 - 413.
4. Voronoff S., Greffe des glandes endocrines, Doin, Paris, 1939.
5. Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, Pearl MA, Pearce XW, De Witt CW, Smith PE, Hewitt RL, Flinner RL, Creech O, Renal heterotransplantation in man, Annals of Surgery, 1964; 160: 384 - 410.
6. Hitchcock CR, Kiser JC, Telander RL, Seljeskog EL, Baboon renal grafts, JAMA 1964; 189: 158 - 161.
7. Starzl TE, Marchioro TL, Peters GN, Kirkpatrick CH, Wilson WEC, Porter KA, Rifkind D, Ogden DA, Hitchcock CR, Waddel WR, Renal heterotransplantation from baboon to man; experience with 6 cases, Transplantation, 1964; 2: 752 - 776.

8. Traeger J, Fries D, Perrin J, Heterotransplantation Chez l'homme. Premiers résultats, Proc. Europ. Dial. Transplant. Assoc., 1966, 2: 214.
9. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FE et al., Heart transplantation in man: developmental studies and report of a case, J.A.M.A. 1964; 188: 114 - 122.
10. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Conception W, Jolley WB, Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate, J. Am. Med. Ass. 1985; 254: 3321-3329.
11. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ, Todo S, Demetris AJ, Manez R, Marino IR, Valdivia L, Murase N, Prospects of clinical xenotransplantation, Transplant. Procc., 1994; 26: 1082 - 1088.
12. Makowka L, Cramer DV, Hoffman A, Breda M, Sher L, Eiras-Hreha G, Tuso PJ, Yasunaga C, Cosenza CA, Wu GD, Chapman FA, Podesta L, The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure, Transplantation, 1995; 59: 1654 - 1659.
13. Eiseman B, Liem DS, Raffucci F, Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure, Ann. Surg., 1965; 162: 329 - 345.
14. Abouna GM, Ex vivo xenogenic liver perfusion for hepatic failure, Xeno, 1996; 4 (6): 102 - 106.
15. Bossman SCW, Terblanche J, Saunders ST, Harrison GG, Barnard CN, Cross-circulation between baboon and man, Lancet, 1968; ii: 583.

16. Hume DM, Gayle WE, Williams GM, Cross-circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood, *Surg. Gyn. Obs.*, 1969; 128: 495.
17. Hollander D, Klebanoff G, Osteen RT, Human-Baboon cross-circulation for treatment of hepatic coma, *JAMA*, 1971; 218: 62.
18. Seigler HF, Patterson J, Metzgar RS, Zwiren GT, Mac Donnell RC, Berrens BL, Corrigan JJ, Cross-circulation between a patient in hepatic coma and a chimpanzee, in *Medical Primatology*, Karger, Basel, 1971, 69.
19. Matsumara KN, Guevara GR, Huston H et al, Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: preliminary clinical report, *Surgery* 1987; 101: 99.
20. Margulis MS, Erukhimov EA, Ludwig A, Viksna LM, Temporary organ substitution by hemoperfusion through suspension of active donor hepatocytes in a total complex of intensive therapy in patients with acute hepatic insufficiency, *Resuscitation* 1989; 18: 85.
21. Rozga J, Holzman MD, Ro MS et al, Development of a hybrid bioartificial liver, *Ann Surg.*, 1993; 217: 502.
22. Gerlach J, Ziemer R, Neuhaus P, Fulminant liver failure: relevance of extracorporeal hybrid liver support system, *Int. J. Artif. Organs* 1996; 19: 7.
23. Kamlot A, Rozga J, Watanabe FD, Demetriou AA, Review: Artificial liver support systems, *Biotechnol. et Bioengineer.*, 1996; 50: 382 - 391.

24. Joly A, Desjardins JF, Fremond B, Desille M, Campion JP, Malle-dant Y, Lebreton Y, Semana G, Edwards Levy F, Levy Marie-Chris-tine, Clément B, Survival, proliferation, and functions of porcine hepatocytes encapsulated in coated alginate beads: a step toward a reliable bioartificial liver, *Transplantation*, 1997; 63 (6): 795 - 803.

25. Nikonov SD, Tsypin AB, Makarov AA, Denisov AN, Fomin IR, Pervyi opyt primeneniia perfuzata ksenoselezenki v lechenii bol'nykh s obshirnymi gnoino-destrukivnymizabolevaniiami leg-kikh i plevry (Initial experience with the use of a xeno-spleen per-fusate in the treatment of patients with extensive pyodestructive diseases of the lungs and pleura), *Grudnaia i Serdechno - Sosudis-taia Khirurgiia*, 1991; (2): 42.45.

26. Lazarev VN, Karashurov ES, Ostrovskii AG, Purkaradze TA, Markelov IM, Karashurov SE, Tsypin A

B, Vedernikova LA, Ksenosplenoperfuziia v lechenii bol'nykh bronkhial'noi astrnoi (Zenogeneic splenic perfusion in the treat-ment of bronchial asthma patients), *Vrachebnoe Delo*, 1991; (9): 50 - 54.

27. Sitnikov VA, Tsypin AB, Stiazhkina SN, Deriabina AG, Belousov AN, Belosludtseva GF, Korovkin VA, Antitoksicheskoe deistvie ksenoselezenki pri lechenii gnoino-septicheskikh oslozhenii v khi-rurgii (The antitoxic action of xenogeneic spleen in reating the suppurative-septic complications in surgery), *Vestnik Khirurgii Imeni*, 1992; 148 (4): 101-105.

28. Tsypin AB, Nasonova VA, Vedernikova LA, Solovev SK, Velikaia MV, Chiklikchi AS, Sazhina EG, Splenoperfuziia v kompleksnom lechenii bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi (Splenic perfusion in the combined treatment of patients with systemic lupus erythematosus), *Terapevticheskii Arkhiv.*, 1993; 65 (5): 61-65.
29. Breimer ME, Rydberg L, Björck S, Svalander CT, Aurell M, Samuelsson BE, Conceptual scientific development of the xenotransplantation project in Goteborg, in Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DHG, *Xenotransplantation*, Springer, Berlin, 1997, pp. 821 - 831.
30. Ersek RA, Denton DR, Silver-impregnated porcine xenograft for damaged or missing skin *Contemp. Surg.*, 1983;23: 83 - 93.
31. Gao ZR, Hao ZQ, Li Y, Im MJ, Spence RJ, Porcine dermal collagen as a wound dressing for skin donors sitse and deep partial skin thichness burns, *Burns*, 1992; 18: 492 - 496.
32. Thompson C, No cheers for baboon to AIDS patient xenotransplant, *Lancet* 1995; 346: 369 - 370.
33. Ildstad ST, Xenotrasplantation for AIDS, *Lancet* 1996; 347: 761.
34. Pennisi E, FDA Panel Oks baboon marrow transplant, *Science*, 1995; 269: 293-294.
35. Aids Patient given baboon bone marrow, *Nature* 1995; 378: 756.
36. Fricker J, Baboon xenotransplant fails but patient improves, *Lancet* 1996; 347: 457.

37. DKC Cooper, E. Kemp, JL Rlatt, DJG White, Xenotransplantation, Springer Verlag Berlin, 1997.
38. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollmar J, Moller E, Bolinder J, Ostman J, Reinholt FP, Hellerstrom C, Anderson A, Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients, *Lancet* 1994; 344: 1402 - 1404.
39. Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, Thomas C, Palmer P, Kott S, Edge A, Penney D, Dassissieh S, Dempsey P, Isaacson O, Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease, *Nature Med.* 1997; 3: 350 - 353.
40. Philpott LM, Kopyov OV, Lee AJ, Jacques S, Duma CM, Caine S, Yang M, Eagle KS, Neuropsychological functioning following fetal striatal transplantation in Huntington's Chorea: three cases presentation, *Cell Transplant.*, 1997; 6 (3): 203 - 212.
41. Aebischer P, Schluep M, Deglon N, Joseph JM, Hirt L, Heyd B, Goddard M, Hammang JP, Zuen AD, Kato AC, Regli F, Baetge EE, Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogenic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients, *Nature Medicine* 1996; 2: 696 - 699.
42. Aebischer P, Bucher E, Joseph JM, Favre J, De Tribolet N, Lysaght M, Rudnick S, Goddard M, Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cells without immunosuppression, *Transplantation* 1994; 58 (11): 1275 - 1277.

43. Rosengrad AM, Cary NRB, Langford GA, et al. Tissue expression of human complement inhibitor, decay-accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation* 59, 1325, 1995.
44. Weiss RA: Xenograft and retroviruses, *Science* 1999, 285, 1221 - 1222.
45. Paradis K, Langford G., Long Z., Heneine W., Sandstrom P., Switzer WM, Chapman LE, Lockey C., Onions D., The XEN III Study Group, Otto E., Search for cross species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999, 285, 1236 - 1241.
46. The Advisor Group on the Ethics of Xenotransplantation, Animal tissue into humans, Reports to the Department of Health, United Kingdom, 1996, 1 - 258.
47. Ebert JW, Chapman LE, Patterson AL, Xenotransplantation and public health, *Curr. Issues Publ. Health* 1996, 2, 215-19.
48. Biotechnology and the European Public Concerted Action Group, Europe ambivalent on biotechnology, *Nature* 1997, 387, 845 - 847.
49. Tibon - Cornillot M. Les corps transfigurés, Editions du Seuil, Paris, 1992.

Años	Principales adelantos científicos	Primeros injertos de órganos o de tejidos compuestos en el hombre en el mundo*		
		Donante animal	Donante humano muerto	Donante humano vivo
1900		Mujer, riñón 24.01.1906, Lyon		
1910	**Comienzo de la anastomosis vascular: 1912 - Alexis Carrel			
1920				
1930	**Descubrimiento de los grupos sanguíneos ABO del hombre: 1930 - Karl Landsteiner		Mujer, riñón 03.04.1933, Kherson	(+)
1940				
1950				Marius Renard, riñón 25.12.1952, París
1960	Reconocimiento del estado de muerte encefálica 1959 - Pierre Mollaret y Maurice Goulon	Boyd Rush, corazón 23.01.1964, Jacksonville	niño, corazón 01.03.1963, Denver	Médula ósea - 1957
	**Tolerancia inmunológica adquirida: 1960 - Frank Burnet y Peter Medawar	niño, hígado 15.07.1966, Denver	John Russel, pulmón 11.06.1963, Jacksonville	
			Louis Washkansky, corazón 03.12.1967, El Cabo	

Continúa

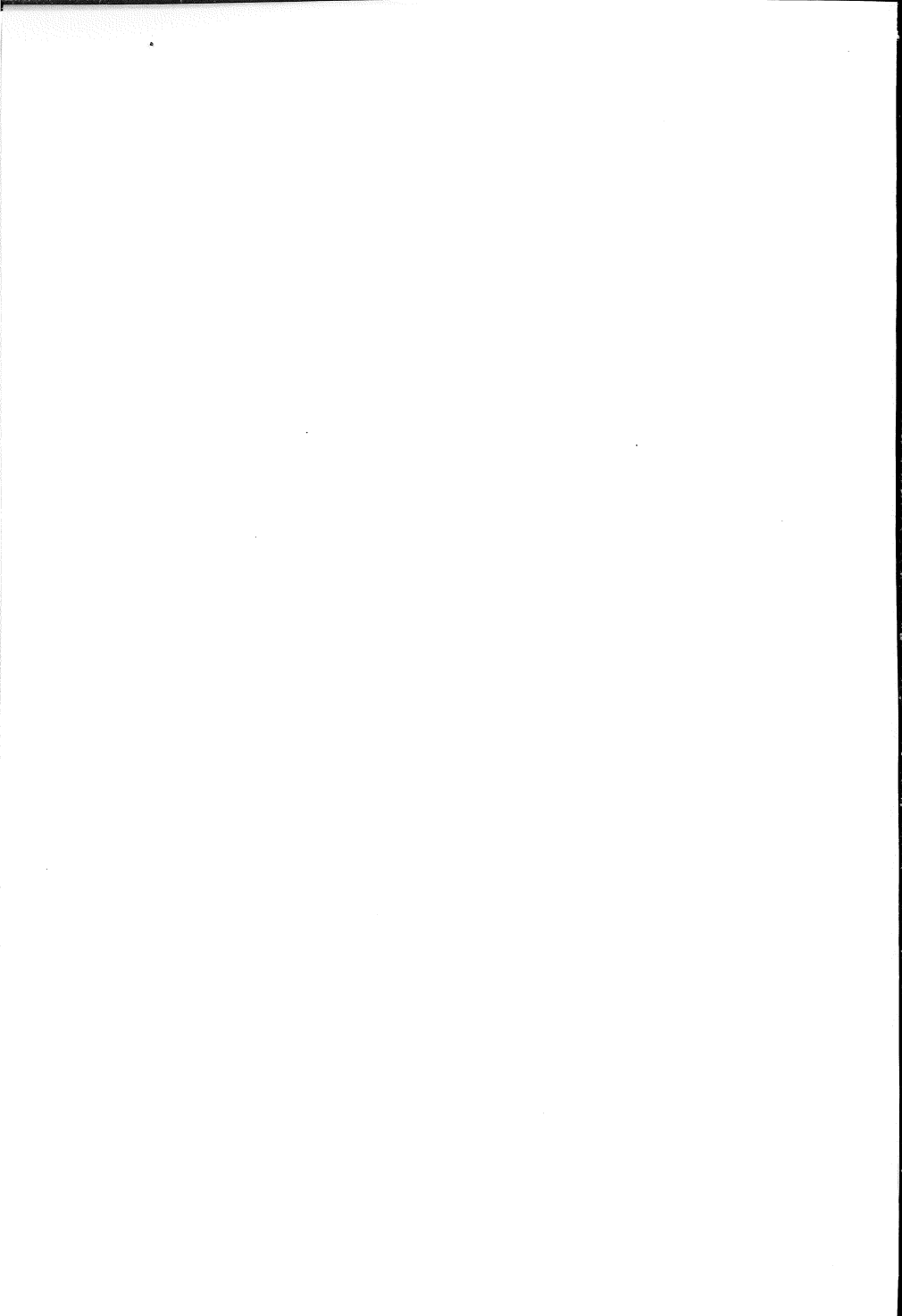
Años	Principales adelantos científicos	Primeros injertos de órganos o de tejidos compuestos en el hombre en el mundo*		
		Donante animal	Donante humano muerto	Donante humano vivo
1970	**Estructuras químicas, determinadas genéticamente, presentes en la superficie de las células, regulan las reacciones inmunológicas; 1980 - Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George Snell			niño Morais, hígado 7.12.1988, San Pablo
1980				
1990				Mazie Bond, pulmón 1990, Stanford
2000			Clint Hallam, mano 23.09.1998, Lyon	

Para que el lector ubique rápidamente un evento en relación con otro, esta reseña histórica menciona, por un lado, los grandes adelantos científicos, para los cuales se optó por elegir el premio Nobel como criterio; por otro lado, los primeros trasplantes a escala mundial, mencionando, cuando se conoce, el nombre del enfermo, porque existe siempre aquél que se ha lanzado más intrépidamente a la aventura.

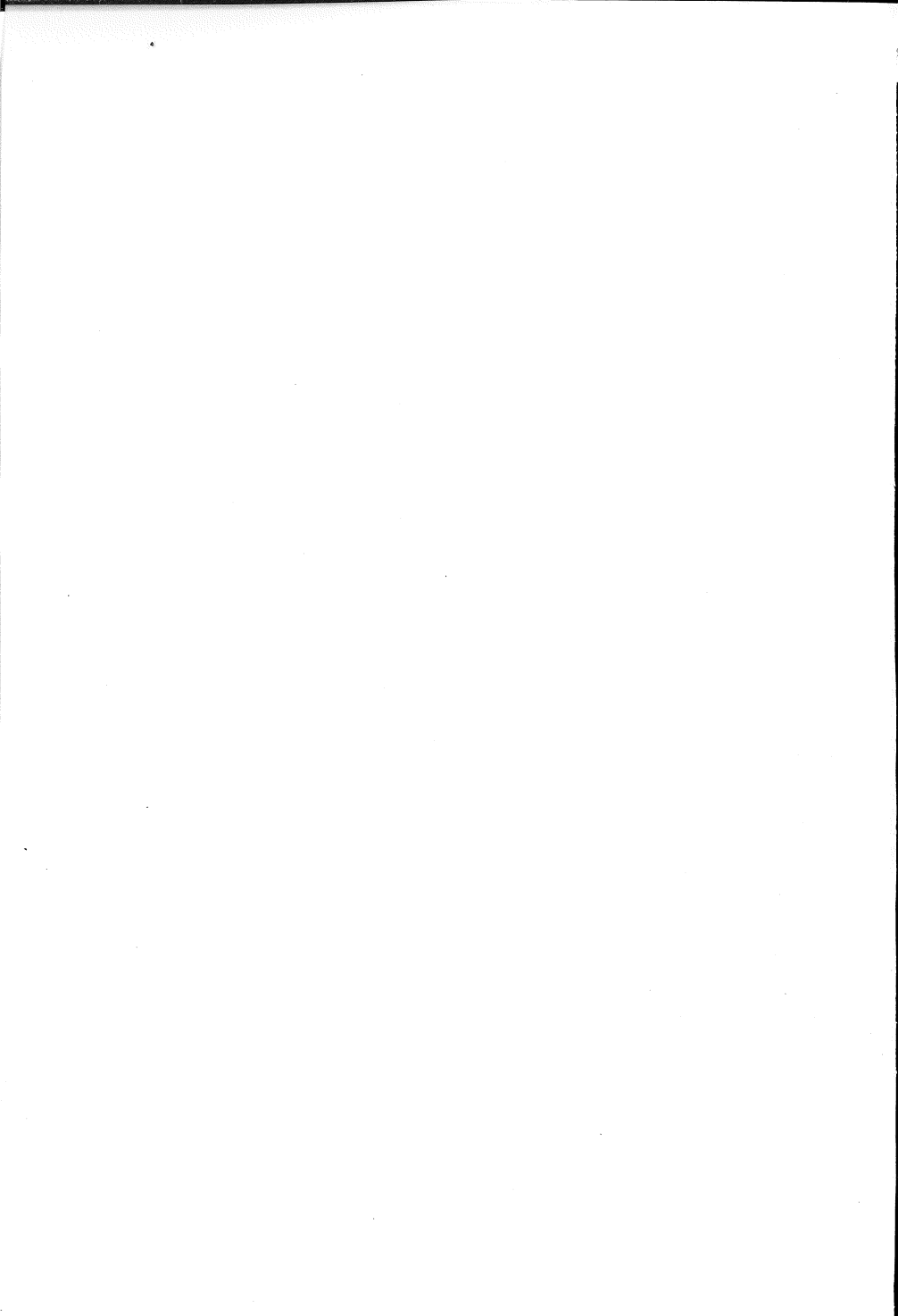
*Nombre del enfermo injertado, cuando se conoce; órgano injertado; fecha y lugar del trasplante

**Premio Nobel de fisiología o de medicina

(+) Un riñón extraído de un enfermo fue injertado en una mujer en París, el 20 de enero de 1951.



Este libro se termino de imprimir
en La Prensa Médica Argentina S.R.L.
Junin 845 • Capital Federal



FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS



Procuración y Trasplante de Órganos