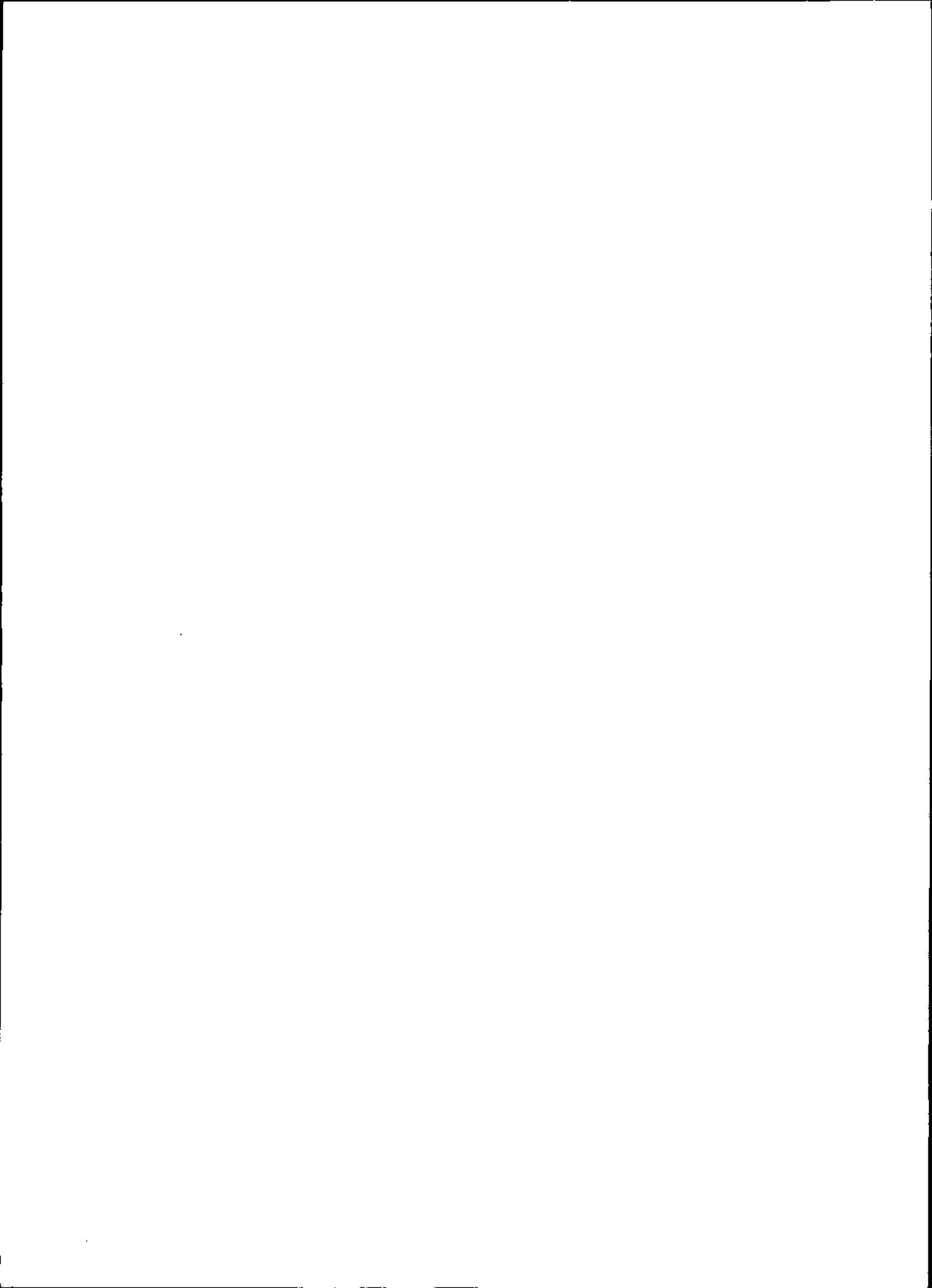


**REVISTA DE LA  
REIAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE CATALUNYA**

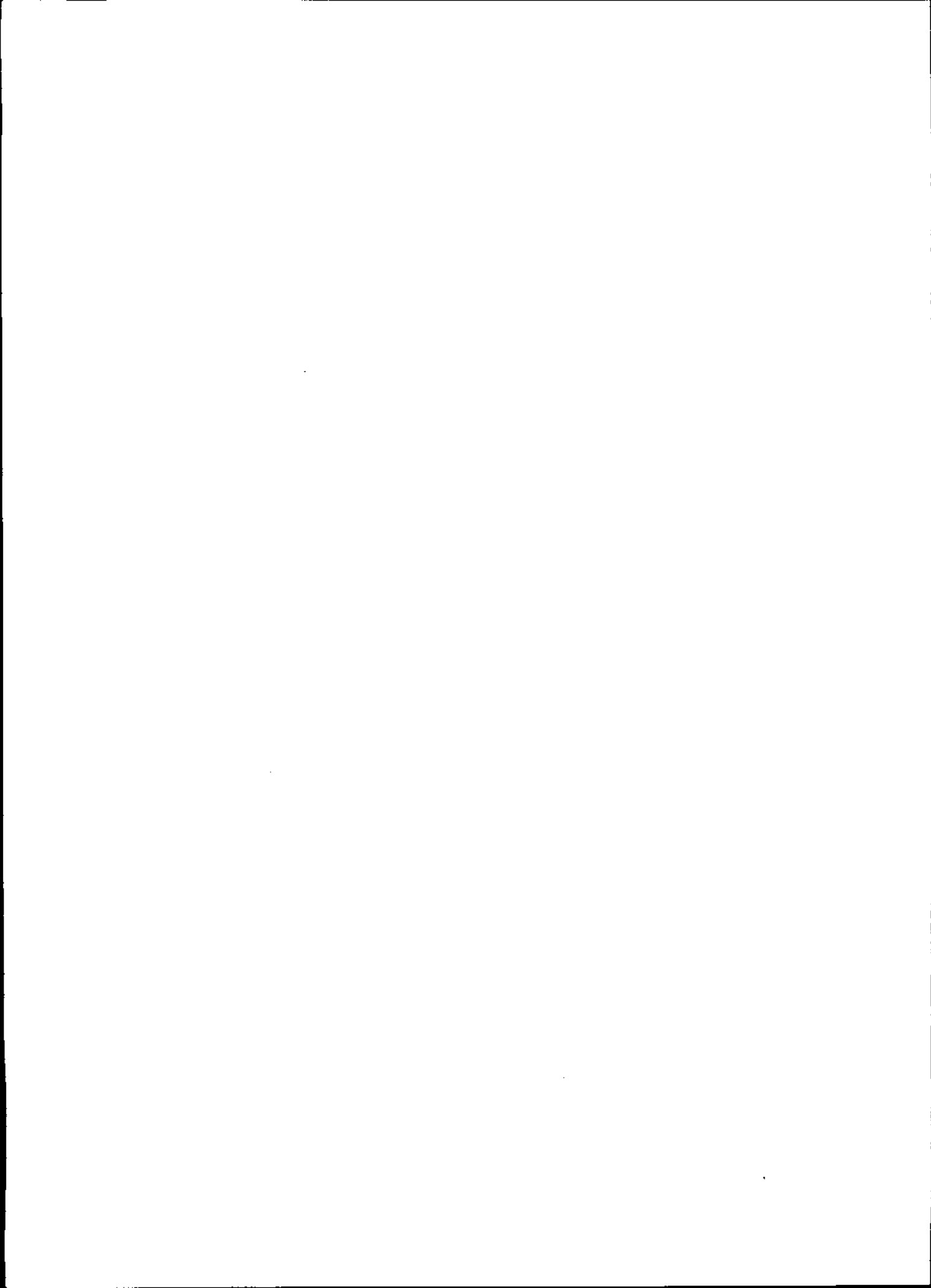


VOLUM 16 - NÚMERO 2 - 2001



**REVISTA DE LA  
REIAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE CATALUNYA**

VOLUM 16 - NÚMERO 2 - 2001



# REVISTA DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

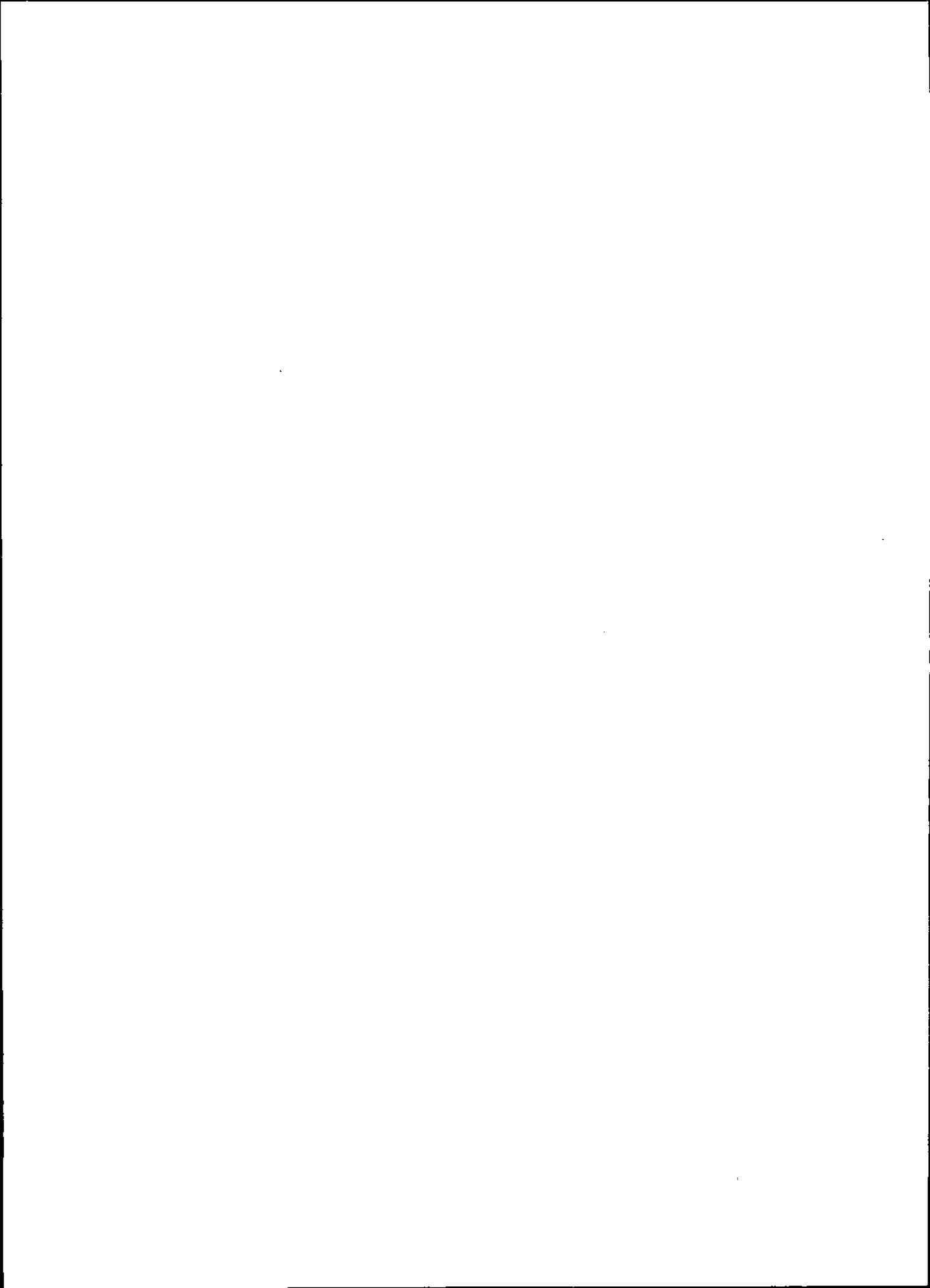
## **JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADEMIA**

**PRESIDENT:** Josep Laporte i Salas  
**VICEPRESIDENT:** Josep A. Salvà i Miquel  
**SECRETARI GENERAL:** Jacint Corbella i Corbella  
**VICE-SECRETARI:** Francesc Climent i Montoliu  
**SECRETARI D'ACTES:** Jordi Vives i Puiggros  
**TRESORER:** Joaquim Tornos i Solano  
**BIBLIOTECARI:** Josep M. Massons i Esplugas  
**VOCAL:** Jordi Sans i Sabrafèn  
**ARXIVER:** Josep Esteve i Soler  
**PRESIDENT D'HONOR:** Moisès Broggi i Vallès

## **CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA**

**DIRECTOR:** Màrius Foz i Sala  
**REDACTOR EN CAP:** Nicolau Barquet i Esteve  
**SECRETARI DE REDACCIÓ:** Ferran Nonell i Gregori  
**CONSELL EDITORIAL:** Jacint Corbella i Corbella  
Josep M. Dexeus i Trias de Bes  
Rafael Esteve de Miguel  
Joan Sabater i Tobella  
Jordi Sans i Sabrafèn  
Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Ediciones Doyma, S.A. Travessera de Gràcia 17-21. 2on.  
08021 Barcelona



# REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 16

Núm. 2

MAIG-AGOST 2001

## COL·LOQUI: XENOTRASPLANTAMENT

Introducció <i>J. Vives</i>	33
Mecanismes humorals del refús hiperagut del xenotrasplantament <i>S. Torres</i>	35
La resposta cel·lular en el xenotrasplantament <i>J. Martorell</i>	40
Resultats assolits en xenotrasplantament <i>J.M. Cruzado</i>	43
Infeccions i xenotrasplantament <i>A. Moreno</i>	47

## LLIÇÓ INAUGURAL

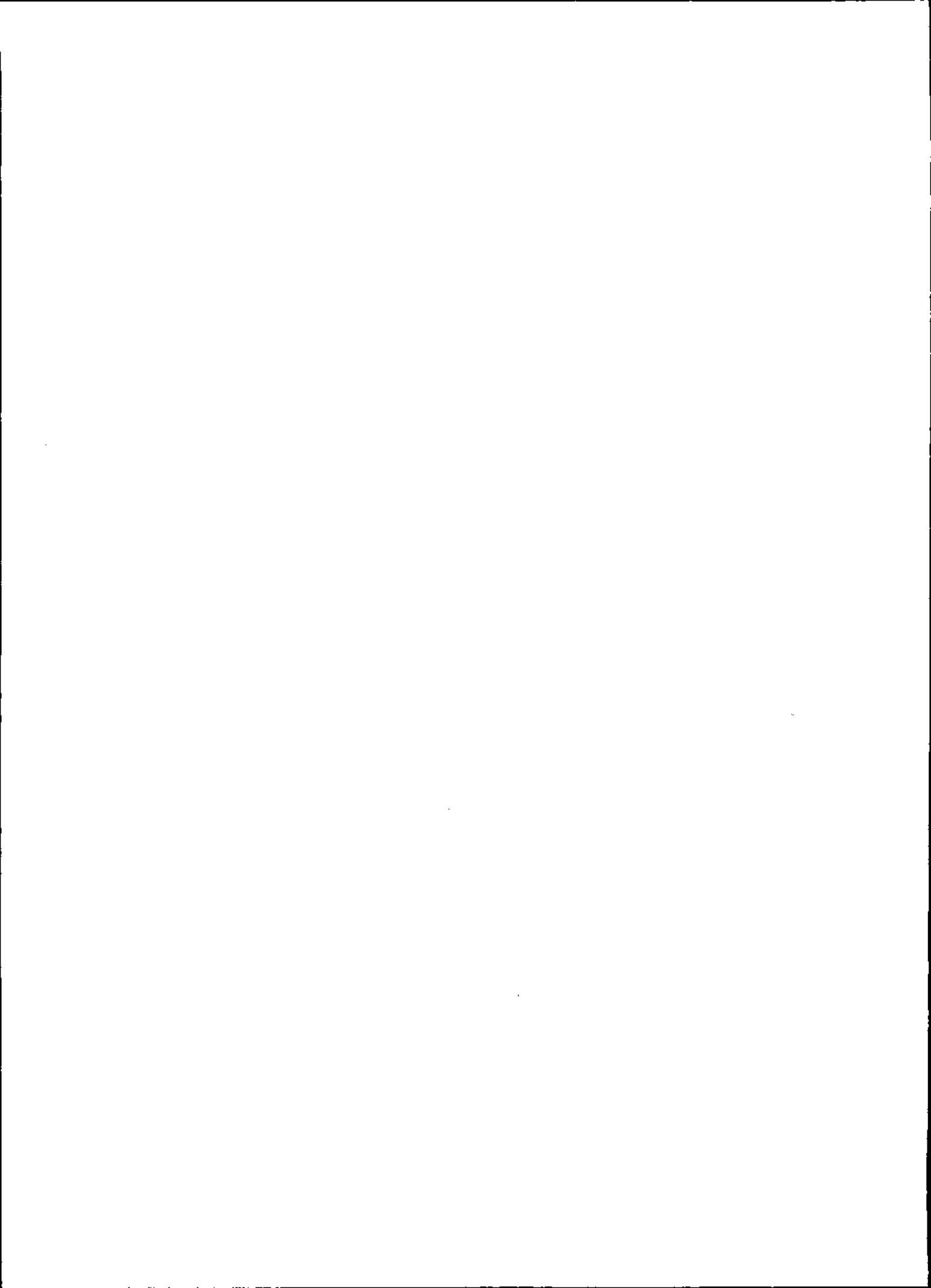
La hipotèrmia en cirurgia renal <i>J.M. Gil-Vernet Vila</i>	51
--	----

## DISCURSOS D'INGRÉS

Heterogeneïtat tumoral. Valor de l'estudi ultraestructural a les neoplàsies de pulmó <i>J.A. Bombi, A. Martínez, J. Ramírez, A. Nadal, P. Fernández, J. Grau, E. Campo, A. Palacin i A. Cardesa</i>	69
La terapèutica en temps de Pere Virgili: Medicaments emprats per Pere Virgili i els seus deixebles <i>J. Bech</i>	73

## NECROLÒGIQUES

Santiago Vidal i Sivilla	78
Alfons Gregorich Servat	79
Enric Fernández Pellicer	80



# Col·loqui: Xenotrasplantament

## INTRODUCCIÓ

Es pot considerar el trasplantament com un procés contra natura. L'organisme mitjançant fonamentalment el seu sistema immune rebutja tot el que no li és propi. La resposta fisiològica a un trasplantament és el rebuig. Perquè un empelt sigui acceptat, el millor seria que el donant fos genèticament idèntic al receptor. Aleshores l'organisme no consideraria com a estrany l'òrgan trasplantat. No obstant això, aquesta situació és poc freqüent. Només es dona en els germans univitel·lins. El gran polimorfisme del principal sistema d'histocompatibilitat, el sistema HL-A, fa pràcticament impossible trobar una parella receptor-donant totalment compatible. A més, encara que dos germans heretessin els mateixos antigens d'histocompatibilitat, hi hauria rebuig, ja que existeixen altres sistemes d'histocompatibilitat, anomenats menors, que farien que els òrgans trasplantats fossin considerats com a estranys pel sistema immune del receptor.

La impossibilitat d'assolir, en la majoria dels casos, una identitat entre donant i receptor fa necessari l'ús de medicaments que minvin la capacitat de resposta del sistema immune. Aquests fàrmacs, anomenats immunosupressors, si bé presenten efectes secundaris, han aconseguit que els empelts presentin uns nivells de supervivència molt elevats, fet que converteix els trasplantaments al·logènics en instruments terapèutics de gran eficàcia.

Tenim, doncs, una situació en la qual els donants histocompatibles són excepcionals. D'altra banda, es tendeix, amb raó, a utilitzar cada cop menys els donants emparentats. Això ha fet que els donants de cadàver siguin la principal font d'òrgans per a trasplantar. Aquest tipus de donants ha permès que en els darrers anys el nombre de trasplantaments duts a terme hagi crescut progressivament fins a uns certs nivells, a partir dels quals s'ha estancat. Els nivells assolits han depès de les estructures organitzatives que han estat més o menys eficaces en la procuració d'òrgans. Un cop cadascuna de les organitzacions nacionals ha assolit el seu nivell màxim, i davant del poc èxit en l'obtenció de més donants, s'ha optat per disminuir el nivell d'exigència envers els donants. Així, per exemple, pràcticament no hi ha edat que limiti la capacitat d'ésser donant. Tot i això, ens trobem encara amb una gran manca de donants d'òrgans. Les necessitats d'òrgans estan molt per sobre del nombre de donants disponibles, tot i que en l'actualitat els donants són, en general, donants de diversos òrgans.

Aquesta limitació en la donació d'òrgans ha estimulat la utilització d'òrgans animals per al trasplantament. Òbviament, si el trasplantament al·logènic ja provocava un fort rebuig, aquest rebuig esdevé encara més intents en el cas del xenotrasplantament. Aquí no tan sols intervé el polimorfisme del sistema HL-A. Els organismes més evolucionats, com els éssers humans o els primats, tenen anticossos naturals contra antigens d'organismes inferiors que provoquen un rebuig hiperagut. L'animal que es preveu utilitzar com a donant és el porc, i precisament aquest animal presenta, en el seu endoteli, antigens contra els quals van dirigits els anticossos naturals. Aquests anticossos fixen el complement i provoquen un rebuig vascular agut. Tal com ens explica J. Torres en el seu treball, en l'actualitat s'estan dissenyant diverses estratègies per fer front a aquest problema. Una d'elles consisteix a generar animals transgènics que expressen en la seva membrana inhibidors del complement humà, com ara el *decay-accelerating factor* (CD69). Però en front del xenotrasplant no es desencadena tan sols una resposta humoral. Com ens mostra J. Martorell en el seu treball es presenta també un rebuig de base cel·lular protagonitzat fonamentalment per les cèl·lules T, monòcits i les cèl·lules NK. Tal com succeeix en la resposta humoral, en aquest cas també s'intenta evitar aquest tipus de rebuig mitjançant animals transgènics. Així, s'han obtingut porcs que expressen molècules HL-A a la seva membrana. Això permetria bloquejar les cèl·lules NK. Altra estratègia que s'està portant a terme consisteix a modificar algunes de les estructures de les molècules de membrana dels òrgans dels donants.

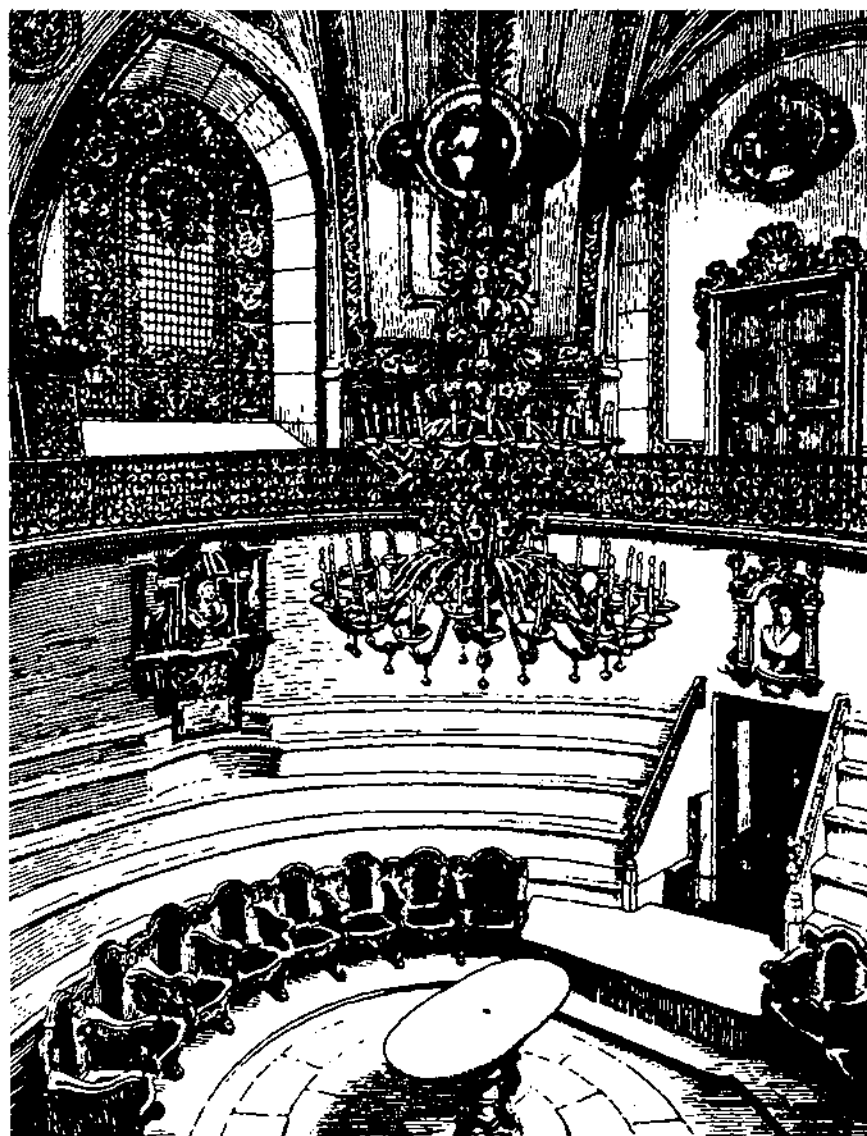
Malgrat totes aquestes dificultats, s'han dut ja a terme, a nivell experimental, diversos xenotrasplantaments, sobretot de porcs a primats. En tots els casos s'han aplicat diversos protocols immunosupressors. Tal com ens exposa J.M. Cruzado en el seu treball, de moment les supervivències en els millors dels casos són tan sols de dies.

Un problema addicional i no poc important, absent en els allotrasplantaments, rau en el fet que els òrgans trasplantats poden ésser susceptibles d'ésser infectats per gèrmens específics de l'espècie animal utilitzada com a donant. A. Moreno ens exposa en la seva presentació quins són els gèrmens tant de tipus viral com no-viral potencialment transmissibles de l'animal a l'home. Aquesta és una dificultat afegida de certa transcendència. Seria greu que alguna epidèmia porcina s'estengués als malalts trasplantats.

Fa anys que s'està treballant experimentalment en el xenotrasplantament. S'avança, però lentament. És obvi, si tenim en compte totes les dificultats que hem exposat. Paralelament s'està treballant intensament en el cultiu i diferenciació de les cèl·lules pluripotencials (stem cells). El camí a recórrer és enorme. També ho són les dificultats a vèncer en el xenotrasplantament. La producció d'òrgans a partir de les stem cells és un

objectiu encara molt llunyà. Però les dificultats per aconseguir que els xenotrasplantaments no siguin rebutjats no són poques. El temps dirà quina de les dues fites s'aconsegueix en primer lloc.

Jordi Vives i Puigròs  
Acadèmic numerari



# MECANISMES HUMORALS DEL REFÚS HIPERAGUT DEL XENOTRASPLANTAMENT

S. Torres<sup>a</sup>

La majoria de programes de trasplantament renal es basen avui dia en l'obtenció d'òrgans de donant cadàver. En els últims anys, Espanya s'ha convertit en un dels països amb un major índex de trasplantaments dels diversos òrgans sòlids gràcies a l'elevat nivell de donacions. Atès que les llistes d'espera creixen dia a dia i que les indicacions de trasplantament s'han anat ampliant, el nombre d'empelts renals de què es disposa no arriba a assolir la demanda d'òrgans a trasplantar. Per tant, actualment ha ressorgit l'interès pel trasplantament a humans d'òrgans procedents d'altres espècies animals. Associat a l'escassetat d'òrgans, altres motivacions justifiquen la necessitat del xenotrasplantament: a diferència de l'al·lotrasplantament, el xenotrasplantament es pot planificar amb temps; a més, el xenoempelt és un òrgan completament sa i sense lesions d'isquèmia-reperfusió, l'hoste es pot tractar amb una immunosupressió adequada, s'eviten recurrències de malalties humanes, els empelts poden ser manipulats genèticament o bioquímicament i, el que és més important, la font d'òrgans és il·limitada. Tot i així, hi ha algunes limitacions: l'aparició de refús hiperagut, la incompatibilitat en la biologia cel·lular i les diferències en la fisiologia. Finalment, les espècies animals són una font de zoonosi, com és el cas, per exemple, del virus de la SIDA o d'altres retrovirus.

## Les espècies animals candidates

Hi ha diverses espècies que podrien ser candidates a donar òrgans per als éssers humans. Parlarem d'espècies discordants quan filogenèticament estiguin molt allunyades de l'ésser humà, o d'espècies concordants quan siguin molt properes. Entre aquestes últimes trobem els primats no humans com a possibles donants i, entre les discordants, el porc es considera una espècie adequada per les seves característiques anatòmiques i funcionals. El refús hiperagut, una resposta immune natural intervinguda per anticossos i complement, és la principal barrera que dificulta la viabilitat del xenoempelt. En el xenotrasplantament entre espècies

concordants inicialment hi pot no haver anticossos, o bé haver-n'hi nivells de molt baixos. Tot i així, aquests poden aparèixer després d'uns dies i, juntament a mecanismes cel·lulars, conduir a l'aparició de refús. En el cas del xenotrasplantament entre espècies discordants hi ha nivells elevats d'anticossos passius, anomenats anticossos naturals, que activant el complement provoquen el refús hiperagut, sovint en minuts. Per tant, els millors donants per a l'espècie humana serien els primats no humans, una combinació concordant. Malgrat tot, hi ha diversos inconvenients per a fer-ne ús: la seva utilització crea problemes ètics importants, més quan a aquestes espècies se'ls atribueix diferents nivells d'intel·ligència. D'altra banda, sembla difícil la cria d'aquests animals en captivitat en nombre suficient per a proveir programes futurs de xenotrasplantament. Així doncs, a causa d'aquests problemes, avui dia la investigació en el xenotrasplantament se centra en espècies discordants, en especial en el porc. Aquest animal és sacrificat comunament per a l'obtenció de carn i és de fàcil cria. A més, la mesura dels seus òrgans és adequada per a un adult mitjà i, al contrari que els primats, són susceptibles de ser modificats genèticament perquè expressin gens heteròlegs. Finalment, en contrast amb els primats no humans que han estat la font de diversos virus letals, no sembla probable que els porcs transmetin noves malalties als humans.

## El refús hiperagut (fig. 1)

Un ronyó de porc trasplantat a un ésser humà no tractat seria destruït en període de minuts a hores. El procés que causa aquesta destrucció, el refús hiperagut, constitueix la resposta immune més violenta que es coneix. El refús hiperagut del xenotrasplantament està intervingut per anticossos naturals espècie-espècie presents en la circulació de tots els humans immunocompetents. Aquests anticossos van dirigits contra antigens de les cèl·lules endotelials, activen la cascada del complement i produeixen dany endotelial, generació d'un estat procoagulant, trombosi, vasoconstricció i isquèmia tissular, alteració de la permeabilitat vascular, inflamació, edema i hemorràgia intersticial. El conjunt d'aquests fenòmens conforma l'espectre del xenorefús hiperagut.

<sup>a</sup>Servei de Nefrologia. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

# MECANISMES HUMORALS DEL REFÚS HIPERAGUT DEL XENOTRASPLANTAMENT

S. Torres<sup>a</sup>

La majoria de programes de trasplantament renal es basen avui dia en l'obtenció d'òrgans de donant cadàver. En els últims anys, Espanya s'ha convertit en un dels països amb un major índex de trasplantaments dels diversos òrgans sòlids gràcies a l'elevat nivell de donacions. Atès que les llistes d'espera creixen dia a dia i que les indicacions de trasplantament s'han anat ampliant, el nombre d'empelts renals de què es disposa no arriba a assolir la demanda d'òrgans a trasplantar. Per tant, actualment ha ressorgit l'interès pel trasplantament a humans d'òrgans procedents d'altres espècies animals. Associat a l'escassetat d'òrgans, altres motivacions justifiquen la necessitat del xenotrasplantament: a diferència de l'al·lotrasplantament, el xenotrasplantament es pot planificar amb temps; a més, el xenoempelt és un òrgan completament sa i sense lesions d'isquèmia-reperfusió, l'hoste es pot tractar amb una immunosupressió adequada, s'eviten recurrències de malalties humanes, els empelts poden ser manipulats genèticament o bioquímicament i, el que és més important, la font d'òrgans és il·limitada. Tot i així, hi ha algunes limitacions: l'aparició de refús hiperagut, la incompatibilitat en la biologia cel·lular i les diferències en la fisiologia. Finalment, les espècies animals són una font de zoonosi, com és el cas, per exemple, del virus de la SIDA o d'altres retrovirus.

## Les espècies animals candidates

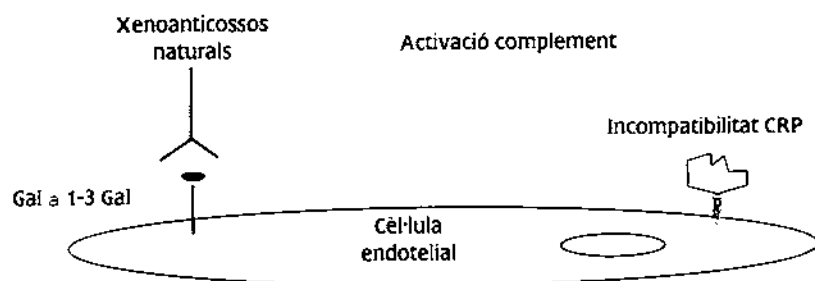
Hi ha diverses espècies que podrien ser candidates a donar òrgans per als éssers humans. Parlarem d'espècies discordants quan filogenèticament estiguin molt allunyades de l'ésser humà, o d'espècies concordants quan siguin molt properes. Entre aquestes últimes trobem els primats no humans com a possibles donants i, entre les discordants, el porc es considera una espècie adequada per les seves característiques anatòmiques i funcionals. El refús hiperagut, una resposta immune natural intervinguda per anticossos i complement, és la principal barrera que dificulta la viabilitat del xenoempelt. En el xenotrasplantament entre espècies

concordants inicialment hi pot no haver anticossos, o bé haver-n'hi nivells de molt baixos. Tot i així, aquests poden aparèixer després d'uns dies i, juntament a mecanismes cel·lulars, conduir a l'aparició de refús. En el cas del xenotrasplantament entre espècies discordants hi ha nivells elevats d'anticossos professats, anomenats anticossos naturals, que activant el complement provoquen el refús hiperagut, sovint en minuts. Per tant, els millors donants per a l'espècie humana serien els primats no humans, una combinació concordant. Malgrat tot, hi ha diversos inconvenients per a fer-ne ús: la seva utilització crea problemes ètics importants, més quan a aquestes espècies se'ls atribueix diferents nivells d'intel·ligència. D'altra banda, sembla difícil la cria d'aquests animals en captivitat en nombre suficient per a proveir programes futurs de xenotrasplantament. Així doncs, a causa d'aquests problemes, avui dia la investigació en el xenotrasplantament se centra en espècies discordants, en especial en el porc. Aquest animal és sacrificat comunament per a l'obtenció de carn i és de fàcil cria. A més, la mesura dels seus òrgans és adequada per a un adult mitjà i, al contrari que els primats, són susceptibles de ser modificats genèticament perquè expressin gens heteròlegs. Finalment, en contrast amb els primats no humans que han estat la font de diversos virus letals, no sembla probable que els porcs transmetin noves malalties als humans.

## El refús hiperagut (fig. 1)

Un ronyó de porc trasplantat a un ésser humà no tractat seria destruït en període de minuts a hores. El procés que causa aquesta destrucció, el refús hiperagut, constitueix la resposta immune més violenta que es coneix. El refús hiperagut del xenotrasplantament està intervingut per anticossos naturals espècie-espècie presents en la circulació de tots els humans immunocompetents. Aquests anticossos van dirigits contra antigens de les cèl·lules endotelials, activen la cascada del complement i produeixen dany endotelial, generació d'un estat procoagulant, trombosi, vasoconstricció i isquèmia tissular, alteració de la permeabilitat vascular, inflamació, edema i hemorràgia intersticial. El conjunt d'aquests fenòmens conforma l'espectre del xenorefús hiperagut.

<sup>a</sup>Servei de Nefrologia, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).



### DESTRUCCIÓ XENOEMPELT

**Figura 1.** Mecanismes del refús hiperagut. (CRP: proteïnes reguladores del complement).

En la combinació humà-porc, els anticossos naturals humans antiporcins són predominantment IgM en un 70 % i IgG2 en un 50 % aproximadament, segons dades obtingudes a partir d'estudis d'immunofluorescència sobre teixit i de l'elució dels dipòsits immunes dels òrgans refusats.

Els antigens porcins diana dels xenoanticossos humans són sucres localitzats fonamentalment en la superfície de les cèl·lules endotelials, encara que també es localitzen en altres cèl·lules, i són carbohidrats alfa-galactosil expressats en glicoproteïnes i glicolípidis de membrana. L'epítip alfa-galactosil l'expressen els mamífers no primats i els monos del nou món. És interessant ressaltar que diversos microorganismes expressen aquest epítip alfa-galactosil i que l'acció dels anticossos constitueix una de les primeres barreres naturals de defensa de l'organisme. En canvi, els humans i primats del vell món no l'expressen, i això es deu a la pèrdua dins l'escala evolutiva de l'activitat alfa-galactosil-transferasa.

La unió dels xenoanticossos naturals amb els antigens endotelials del xenoempelt pot provocar dany per tres mecanismes, com a mínim:

- 1.- Lisi cel·lular mitjançada pel complement a través de la via clàssica.
- 2.- Citotoxicitat dependent d'anticossos; els fragments Fc de les IgG s'uneixen als seus corresponents receptors en macròfags-monòcits i neutròfils.
- 3.- Activació per la IgA numèrica del complement humà per la via alternativa.

L'activació del sistema del complement juga un paper central en el refús hiperagut. Clàssicament s'ha considerat que en la combinació humano-porcina l'activació del complement es produeix per la via clàssica, però recentment s'ha demostrat que existeix una activació dual de la via clàssica i alterna que s'haurà de tenir en compte a l'hora de dissenyar intervencions terapèutiques per a prevenir el xenorefús. En cir-

cumstàncies normals, diverses proteïnes reguladores que s'expressen en la superfície de la cèl·lula endotelial bloquegen o modulen l'activació accidental del complement. Tot i així, a causa de la funcionalitat espècie específica d'aquestes proteïnes, existeix una incompatibilitat entre elles que expressa el xenoempelt i el sistema del complement humà i, per tant, l'activació del complement quedaria fora de control.

L'endoteli vascular actua a mode de barrera, impeding el pas de sang circulant a l'interstici tissular i, a més, mantenint un estat anticoagulant que evita la formació de trombes vasculares. No obstant això, les cèl·lules endotelials no són elements estàtics. Diverses noxes o estímuls poden contribuir a l'anomenada activació de la cèl·lula endotelial. En el xenorefús es considera que l'endoteli s'activa per l'acció dels anticossos naturals i el complement. L'activació de les cèl·lules endotelials produeix un estat procoagulant, alteració de la integritat endotelial, que pot ser fins i tot transitòria, pèrdua d'heparan sulfat, expressió de factor de les plaquetes (PAF) i de molècules d'adhesió, que originen l'adhesió i l'activació de polimorfonuclears. Aquestes cèl·lules activades es desgranulen i alliberen enzims proteolítics que contribueixen al dany tissular. A més, l'acció dels anticossos i el complement produeix la retracció de les cèl·lules endotelials, amb la consegüent exposició de les estructures subendotelials. D'aquesta manera, s'estimulen el dipòsit i l'agregació de les plaquetes.

### El refús vascular agut i el refús agut cel·lular (fig. 2)

Si es preveu el refús hiperagut, el xenoempelt es troba exposat al refús vascular agut (o xenorefús retardat). Aquest es pot iniciar 24 hores després del trasplantament i destruir l'empelt en un període de dies a setmanes. El refús vascular agut es caracteritza essencialment per la severa activació de les cèl·lules endotelials de l'empelt, la infiltració de les cèl·lules inflamades del receptor i la coagulació intravascular difusa que degenera en trombosi de l'òrgan. El quadre histològic del re-

fús vascular agut del xenotrasplantament és molt semblant al que es produeix en l'al·lotrasplantament. La causa del refús vascular agut no està ben definida però diverses evidències apunten el paper dels anticossos antidonant, tant els xenoanticossos naturals com altres alloanticossos específics.

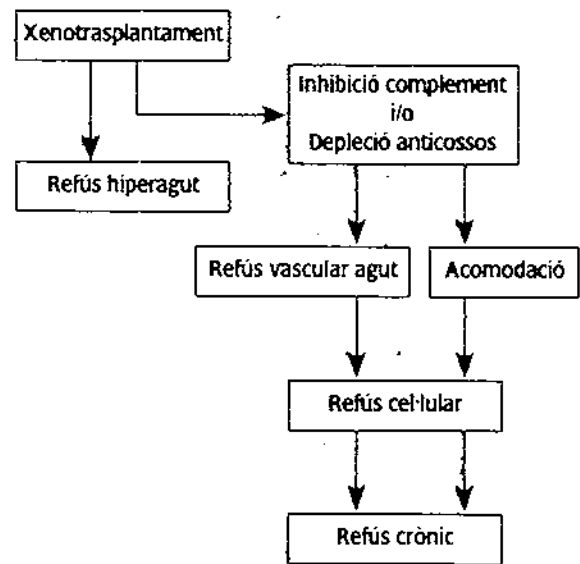
Si s'aconsegueixen superar el refús hiperagut i el refús vascular agut, l'empelt es veurà exposat a un possible refús agut cel·lular. Les característiques d'aquest refús són molt semblants a les del refús agut de l'al·lotrasplantament però les poblacions cel·lulars estan compostades principalment per cèl·lules NK i macròfags, i en menor grau per limfòcits T.

### L'acomodació (fig. 2)

En els trasplantaments d'òrgans vascularitzats amb incompatibilitat dels antigens dels sistema ABO o bé amb elevats títols d'anticossos anti-HLA, s'ha observat que si s'eliminen temporalment els anticossos durant uns dies, la seva reaparició no comporta de forma inexorable la pèrdua de l'empelt. El grup de Bach i Platt ha introduït el concepte d'acomodació per a denominar aquest fenomen. L'acomodació es produiria per mitjà de canvis en l'antigenicitat de l'endoteli o a través de canvis en l'afinitat dels anticossos naturals per l'endoteli. L'interès de l'acomodació radica en el fet que si s'evités el refús hiperagut que es produeix en els primers minuts del xenotrasplantament, posteriorment l'empelt podria resultar viable gràcies a aquest fenomen.

### Estratègies en la prevenció de refús hiperagut

En el xenotrasplantament s'han proposat diferents estratègies per a evitar el refús hiperagut. Així, s'han intentat eliminar anticossos naturals per mitjà de la perfusió de sang per òrgans d'animals discordants, l'adsorció sobre sucres sintètics, la plasmàferesi-immunoabsorció o el tractament amb anticossos monoclonals anti- $\mu$  per a eliminar les IgM circulants. La prevenció de la ressíntesi d'anticossos naturals s'ha assajat amb diversos immunosupressors, entre els quals destaquen la ciclofosfamida, el micofenolat mofetil i el brequinar sòdic. S'ha assajat també la inactivació del complement amb verí de cobra (CVF), escalfament a 56 °C, o administració de sCR1: el factor soluble del receptor del complement tipus 1 que bloqueja el complement en estadis precoços de la cascada. La inhibició del complement que produeixen aquestes estratègies, encara que molt efectiva, altera de forma intensa la resposta contra les infeccions per microorganismes. D'altra banda, s'han generat animals transgènics per a provocar l'expressió en les membranes cel·lulars d'inhibidors del complement humà, com ara el *decay-accelerating factor* o el CD59. S'ha plantejat també teràpia gènica per a produir una inhibició en el gen que codifica l'enzim alfa-galactosil-transferasa i en el seu lloc empel-



**Figura 2.** Un òrgan de porc trasplantat a un receptor humà estaria sotmès a una o diverses de les respostes inflammatòries exposades aquí. El trasplantament a un receptor no tractat donaria lloc a un refús hiperagut. Si s'evita el refús hiperagut, per exemple a través de depleció d'anticossos, l'òrgan estaria exposat al refús vascular agut. Després de la depleció d'anticossos, l'empelt pot acomodar-se, una condició clínica en què malgrat que es recuperin els anticossos no es produeix refús vascular agut. Si s'evita el refús vascular agut, el xenoempelt pot sofrir refús agut cel·lular o fins i tot refús crònic.

tar el gen de la fucosil transferasa, que metabolitza la unió amb la fucosa, el sucre constituent del grup O sanguini. Finalment, s'estan estudiant mètodes per a blocar l'activació de l'endoteli com, per exemple, el bloqueig del factor NF-KB.

En el xenotrasplantament s'ha evidenciat que no és possible extrapolar dades d'una combinació discordant a una altra. Existeixen dubtes de si únicament la depleció d'anticossos naturals pot prevenir el refús hiperagut o si el bloqueig únicament del sistema del complement és suficient per a evitar el refús hiperagut entre espècies discordants, o bé si els anticossos naturals *per se* són suficients per a provocar l'activació endotelial i un estat procoagulant. A més, no es coneix bé la interacció de les molècules d'adhesió entre espècies discordants.

### BIBLIOGRAFIA RECOMANADA

- Plott JL. New directions for organ transplantation. *Nature* 1998; 392: 11-17.
- Parker et al. Transplantation of discordant xenografts: a challenge revisited. *Immunol Today* 1996; 17: 373-378.
- Bach FH et al. Delayed xenograft rejection. *Immunol Today* 1996; 17: 379-384.
- Nagayasu T, Platt JL. Progress in xenotransplantation. *Graft* 1998; 1: 19-24.

## MECANISMES HUMORALS DEL REFÚS HIPERAGUT DEL XENOTRASPLANTAMENT

Malgrat que Espanya és un dels països amb un major nivell de donació d'òrgans, l'augment de les indicacions de trasplantament i el creixement de les llistes d'espera han fet ressorgir l'interès pel trasplantament a humans d'òrgans procedents d'altres espècies animals. Entre els avantatges del xenotrasplantament, destaquen els següents: es pot planificar amb temps i l'hoste pot preparar-se amb una immunosupressió adequada; el xenoempelt és un òrgan completament sa; s'eviten la recurrència de malalties humanes; els empelts poden ser manipulats genèticament, i la font d'òrgans és il·limitada. Entre les seves limitacions destaquen: l'aparició del refús hiperagut; la incompatibilitat en la biologia cel·lular; les diferències en la fisiologia, i el poder ser font de zoonosi.

El refús hiperagut, una resposta immune natural intervinguda per anticossos i complement, és la principal barrera que dificulta la viabilitat del xenoempelt. En el cas del xenotrasplantament entre espècies discordants, com és el cas del trasplantament d'un ronyó de porc a un humà, hi ha concentracions elevades d'anticossos naturals preformats que provoquen el refús hiperagut en minuts. Aquests anticossos, dirigits contra antígens de cèl·lules endotelials, activen la cascada del complement i produeixen dany endotelial, i generen un estat procoagulant, trombosi, vasoconstricció, isquèmia hística, alteració de la permeabilitat vascular, inflamació, edema i hemorràgia intersticial.

S'han proposat diverses estratègies per a prevenir el refús hiperagut, entre les quals destaquen la depleció d'anticossos naturals, la prevenció de la resíntesi d'anticossos, el bloqueig del sistema del complement (s'han generat animals transgènics que expressen inhibidors del complement humà en les membranes cel·lulars) i el bloqueig de l'activació de l'endoteli.

## MECANISMOS HUMORALES DE RECHAZO HIPERAGUDO DEL XENOTRASPLANTE

A pesar de que España es uno de los países con mayor nivel de donación de órganos, el aumento de las indicaciones de trasplante y el crecimiento de las listas de espera han hecho resurgir el interés por el trasplante a humanos de órganos procedentes de otras especies animales. Entre las ventajas del xenotrasplante destacan las siguientes: se puede planificar con tiempo y el huésped puede prepararse con una inmunosupresión adecuada; el xenoinjerto es un órgano completamente sano, se evitan la recurrencia de enfermedades humanas; los injertos pueden ser

manipulados genéticamente, y la fuente de órganos es ilimitada. Entre sus limitaciones destacan: la aparición del rechazo hiperagudo; la incompatibilidad en la biología celular; las diferencias en la fisiología, y el poder ser fuente de zoonosis.

El rechazo hiperagudo, una respuesta immune natural mediada por anticuerpos y complemento, es la principal barrera que dificulta la viabilidad del xenoinjerto. En el caso del xenotrasplante entre especies discordantes, como es el caso del trasplante de un riñón de cerdo a un humano, existen concentraciones elevadas de anticuerpos naturales preformados que provocan el rechazo hiperagudo en minutos. Esos anticuerpos, dirigidos contra antígenos de células endoteliales, activan la cascada del complemento y producen daño endotelial y generan un estado procoagulante, trombosis, vasoconstricción, isquemia hística, alteración de la permeabilidad vascular, inflamación, edema y hemorragia intersticial.

Se han propuesto diversas estrategias para prevenir el rechazo hiperagudo, entre las que destacan la depleción de anticuerpos naturales, la prevención de la resíntesis de anticuerpos, el bloqueo del sistema del complemento (se han generado animales transgénicos que expresan inhibidores del complemento humano en las membranas celulares) y el bloqueo de la activación del endotelio.

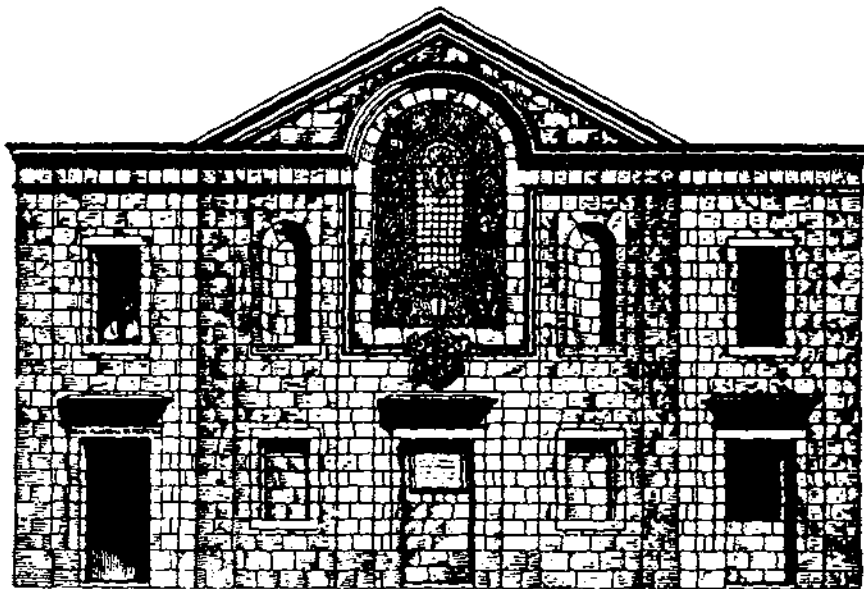
## HUMORAL MECHANISMS OF HYPERACUTE REJECTION IN XENOTRANSPLANTATION

Although Spain is one of the countries in which organ donation is highest, the increase in the indications for transplantation and in waiting lists has stimulated renewed interest in organ transplantation to humans from other animal species. The most important advantages of xenotransplantation are the following: the process can be planned in advance and the host can be adequately immunosuppressed; the xenograft is a completely healthy organ; recurrence of human diseases is avoided; the grafts can be genetically manipulated, and the supply of organs is unlimited. The most serious limitations are the development of hyperacute rejection, incompatibility in cellular biology, and physiological differences. In addition, the graft may be a source of zoonosis.

Hyperacute rejection, a natural immune response mediated by antibodies and complement, is the main obstacle threatening the viability of the xenograft. In xenotransplantations between discordant species, such as pig-to human kidney xenotransplantation, elevated concentrations of preformed natural antibodies provoke

hyperacute rejection within minutes. These antibodies, directed against endothelial cell antigens, activate the complement cascade, produce endothelial damage and give rise to a procoagulant state, thrombosis, vasoconstriction, histic ischemia, alterations in vascular permeability, infammation, edema and interstitial hemorrhage.

Various strategies have been put forward to prevent hyperacute rejection, the most important of which are depletion of natural antibodies, prevention of antibody resynthesis, inhibition of the complement system (transgenic animals have been bred that express human complement inhibitors in cellular membranes) and inhibition of endothelial activation.



# LA RESPOSTA CEL·LULAR EN EL XENOTRASPLANTAMENT

J. Martorell

La supervivència de l'empelt després d'un any, en el trasplantament d'òrgans entre éssers humans, supera el 80% en la majoria de casos. Aquests bons resultats determinen que el nombre de candidats a trasplantament d'algun dels òrgans creixi de manera espectacular, mentre que el nombre d'òrgans disponibles està pràcticament estancat, atesa l'escassetat de donants humans. La simultaneïtat d'aquests dos fenòmens determina que es consideri la possibilitat d'utilitzar altres fonts d'òrgans per a trasplantament i concretament, la possibilitat d'utilitzar animals com a donants d'òrgans.

Entre les possibles espècies candidates a donants, els primats queden descartats per la seva difícil cria en captivitat, així com per altres raons de tipus ètic i de transmissió d'infeccions. D'entre les altres espècies, sembla existir un cert consens sobre la possibilitat que el porc podria ésser un bon candidat a donant d'òrgans.

Existeixen, però, seriosos obstacles per a mantenir òrgans porcins funcionant en el cos humà. La raó és el rebuig del sistema immunitari de tot allò que li és estrany.

El primer dels obstacles per al trasplantament d'òrgans procedents d'animals (no primats) a humans és l'existència d'un rebuig hiperagut (ó *hiper acute rejection*, HAR), causat per la presència en els humans d'anticossos naturals contra l'epítip  $\alpha$ Gal (1-3) Gal<sup>1</sup>. Aquests anticossos activen el complement i ocasionen la retracció de les cèl·lules endotelials. Aquesta retracció deixa el subendoteli al descobert, i dona lloc a la formació d'agregats de plaquetes a la paret vascular.

Aquest obstacle sembla que té possibilitats d'ésser superat gràcies a diverses tècniques (vegeu altres articles d'aquest volum). Entre aquestes tècniques hi ha la construcció d'animals transgènics que expressin determinats gens. Avui és possible transfectar al porc gens que codifiquen per enzims que poden modificar l'estructura glúcica diana dels anticossos naturals<sup>2</sup>. També és possible fer expressar a la membrana de les cèl·lules porcines molècules amb capacitat per a inhibir l'activació del complement humà<sup>3</sup>. Totes aquestes possibilitats fan que el rebuig hiperagut tingui possibilitat d'ésser superat a mig termini.

## Tipus de resposta cel·lular

Preveient el fet que el rebuig hiperagut no sigui un obstacle insalvable, cal avançar-se als obstacles que poden sorgir a continuació i molt concretament a la possibilitat que existeixi una resposta cel·lular contra els antigens porcins.

Cal, doncs, preguntar-se: ¿Existeix una resposta cel·lular per reconeixement directe de l'humà de MHC-classe-II porcí (*swine leucocytary antigens*, SLA), semblant a la que apareix en l'al·lotrasplantament? ¿Hi deu haver algun altre tipus de resposta cel·lular que agredixi l'òrgan empeltat? Etc. Totes aquestes preguntes treuen cap a d'altres de més importants com ara són: Fins a quin punt les estratègies immunosupressores que utilitzem per a l'al·lotrasplantament ens seran útils o suficients per a controlar la resposta cel·lular en el xenotrasplantament? I, fins a quin punt el poc que coneixem sobre la tolerància de l'al·loempelt serà extrapolable als xenoempelts? Ja podem avançar aquí que, a més de la resposta limfocitària T característica de l'al·lotrasplantament, ens trobarem amb problemes afegits desencadenats per cèl·lules i mecanismes de reconeixement que juguen un paper tan sols secundari en l'al·lotrasplantament, com ara les cèl·lules *natural killer* (NK).

## El rebuig retardat

Per les dades que es tenen fins ara, s'ha pogut comprovar que els òrgans que aconsegueixen superar la primera fase de rebuig hiperagut són infiltrats ràpidament per macròfags i cèl·lules NK<sup>4</sup>. Les cèl·lules NK són unes cèl·lules amb capacitat citotòxica que s'encarreguen de detectar la manca d'expressió d'antigens HLA. L'interferir l'expressió en membrana del antígen HLA-classe-I és un mecanisme utilitzat per alguns virus per a escapar-se del reconeixement del sistema immunitari. Quan una cèl·lula NK detecta una cèl·lula que no expressa HLA-classe-I, interpreta que la cèl·lula està infectada i la destrueix per un procés d'inducció d'apòptosi que aleshores fragmenta el DNA i evita la propagació del virus intracel·lular.

El perquè en alguns models de xenotrasplantament es produeix un reclutament d'aquest tipus de cèl·lules no és encara del tot clar, però sembla que hi puguin intervenir tres tipus de fenòmens: 1) La secreció de quimiocines (MCP-1, MCP-2, MIP-1 $\beta$  i RANTES); 2) La interacció a través dels receptors per la fracció cristal·litzable (o FC) de les immunoglobulines, presents a les NK, i 3) Les interaccions del tipus lectina (proteïnes que uneixen carbohidrats), en les quals podrien intervenir receptors de cèl·lules NK, que pertanyen a la família de les lectines i que podria proporcionar un senyal d'activació de l'activitat NK<sup>5</sup>.

Dades *in vitro* del nostre laboratori indiquen que la interacció entre monòcits o cèl·lules NK humanes amb cèl·lules de porc té, a més, implicacions funcionals.

Concretament, hem observat que: 1) Les cèl·lules PBMC humanes destrueixen per lisi les cèl·lules porcines marcades amb

# LA RESPOSTA CEL·LULAR EN EL XENOTRASPLANTAMENT

J. Martorell

La supervivència de l'empelt després d'un any, en el trasplantament d'òrgans entre éssers humans, supera el 80% en la majoria de casos. Aquests bons resultats determinen que el nombre de candidats a trasplantament d'algun dels òrgans creixi de manera espectacular, mentre que el nombre d'òrgans disponibles està pràcticament estancat, atesa l'escassetat de donants humans. La simultaneïtat d'aquests dos fenòmens determina que es consideri la possibilitat d'utilitzar altres fonts d'òrgans per a trasplantament i concretament, la possibilitat d'utilitzar animals com a donants d'òrgans.

Entre les possibles espècies candidates a donants, els primats queden descartats per la seva difícil cria en captivitat, així com per altres raons de tipus ètic i de transmissió d'infeccions. D'entre les altres espècies, sembla existir un cert consens sobre la possibilitat que el porc podria ésser un bon candidat a donant d'òrgans.

Existeixen, però, seriosos obstacles per a mantenir òrgans porcins funcionant en el cos humà. La raó és el rebuig del sistema immunitari de tot allò que li és estrany.

El primer dels obstacles per al trasplantament d'òrgans procedents d'animals (no primats) a humans és l'existència d'un rebuig hiperagut (ó *hiper acute rejection*, HAR), causat per la presència en els humans d'anticossos naturals contra l'epítip  $\alpha$ Gal (1-3) Gal<sup>1</sup>. Aquests anticossos activen el complement i ocasionen la retracció de les cèl·lules endotelials. Aquesta retracció deixa el subendoteli al descobert, i dona lloc a la formació d'agregats de plaquetes a la paret vascular.

Aquest obstacle sembla que té possibilitats d'ésser superat gràcies a diverses tècniques (vegeu altres articles d'aquest volum). Entre aquestes tècniques hi ha la construcció d'animals transgènics que expressin determinats gens. Avui és possible transfectar al porc gens que codifiquen per enzims que poden modificar l'estructura glúcica diana dels anticossos naturals<sup>2</sup>. També és possible fer expressar a la membrana de les cèl·lules porcines molècules amb capacitat per a inhibir l'activació del complement humà<sup>3</sup>. Totes aquestes possibilitats fan que el rebuig hiperagut tingui possibilitat d'ésser superat a mig termini.

## Tipus de resposta cel·lular

Preveient el fet que el rebuig hiperagut no sigui un obstacle insalvable, cal avançar-se als obstacles que poden sorgir a continuació i molt concretament a la possibilitat que existeixi una resposta cel·lular contra els antígens porcins.

Cal, doncs, preguntar-se: ¿Existeix una resposta cel·lular per reconeixement directe de l'humà de MHC-classe-II porcí (*swine leucocytary antigens*, SLA), semblant a la que apareix en l'al·lotrasplantament? ¿Hi deu haver algun altre tipus de resposta cel·lular que agredixi l'òrgan empeltat? Etc. Totes aquestes preguntes treuen cap a d'altres de més importants com ara són: Fins a quin punt les estratègies immunosupressores que utilitzem per a l'al·lotrasplantament ens seran útils o suficients per a controlar la resposta cel·lular en el xenotrasplantament? I, fins a quin punt el poc que coneixem sobre la tolerància de l'al·loempelt serà extrapolable als xenoempelts? Ja podem avançar aquí que, a més de la resposta limfocitària T característica de l'al·lotrasplantament, ens trobarem amb problemes afegits desencadenats per cèl·lules i mecanismes de reconeixement que juguen un paper tan sols secundari en l'al·lotrasplantament, com ara les cèl·lules *natural killer* (NK).

## El rebuig retardat

Per les dades que es tenen fins ara, s'ha pogut comprovar que els òrgans que aconsegueixen superar la primera fase de rebuig hiperagut són infiltrats ràpidament per macròfags i cèl·lules NK<sup>4</sup>. Les cèl·lules NK són unes cèl·lules amb capacitat citotòxica que s'encarreguen de detectar la manca d'expressió d'antígens HLA. L'interferir l'expressió en membrana del antígen HLA-classe-I és un mecanisme utilitzat per alguns virus per a escapar-se del reconeixement del sistema immunitari. Quan una cèl·lula NK detecta una cèl·lula que no expressa HLA-classe-I, interpreta que la cèl·lula està infectada i la destrueix per un procés d'inducció d'apòptosi que aleshores fragmenta el DNA i evita la propagació del virus intracel·lular.

El perquè en alguns models de xenotrasplantament es produeix un reclutament d'aquest tipus de cèl·lules no és encara del tot clar, però sembla que hi puguin intervenir tres tipus de fenòmens: 1) La secreció de quimiocines (MCP-1, MCP-2, MIP-1 $\beta$  i RANTES); 2) La interacció a través dels receptors per la fracció cristallitzable (o FC) de les immunoglobulines, presents a les NK, i 3) Les interaccions del tipus lectina (proteïnes que uneixen carbohidrats), en les quals podrien intervenir receptors de cèl·lules NK, que pertanyen a la família de les lectines i que podria proporcionar un senyal d'activació de l'activitat NK<sup>5</sup>.

Dades *in vitro* del nostre laboratori indiquen que la interacció entre monòcits o cèl·lules NK humanes amb cèl·lules de porc té, a més, implicacions funcionals.

Concretament, hem observat que: 1) Les cèl·lules PBMC humanes destrueixen per lisi les cèl·lules porcines marcades amb

Cr51, amb una interacció que implica la participació de molècules clàssiques d'adhesió amb CD18<sup>6</sup>; i 2) Els factors solubles produïts per monòcits humans induïen les cèl·lules endotelials porcines a produir òxid nítric, una substància involucrada en l'extravasació dels monòcits<sup>7</sup>. En la inducció d'òxid nítric, no hi intervien els anticossos naturals i no pot reproduir-se utilitzant TNF humà recombinant.

Molt probablement, l'alta susceptibilitat de les cèl·lules de porc a ser lliades per les NK humanes és deguda al fet que els antigens MHC-classe-I (SLA-I) són incapaços d'interaccionar amb els receptors NK humans i, per tant, d'inhibir la funció citotòxica natural d'aquestes cèl·lules.

Totes aquestes dades indiquen que, a més de la possible resposta cel·lular T en el xenotrasplantament del porc a l'humà ens trobarem amb un nou mecanisme que s'ha anomenat de rebuig retardat (*Delayed xenograft rejection, DXR*), un tipus de rebuig que no es troba (o que es poc evident) en l'al·lotrasplantament.

### El rebuig agut

L'existència d'una resposta per reconeixement directe de les cèl·lules T del MHC-classe-II del porc (SLA-II) no ha estat encara pròpiament evidenciada *in vivo*, però nombrosos indicis *in vitro* semblen indicar que hi ha una resposta per al reconeixement directe dels antigens MHC-classe-II del porc per part dels limfòcits T humans. De fet, es dona *in vitro* una resposta del tipus de cultiu mixt limfocitari (MLC) que s'ha anomenat Xeno-MLC. Aquest fet implica no només que hi ha una capacitat del receptor de la cèl·lula T humana (TCR) de reconèixer els antigens SLA-II sinó també que, a més, algunes molècules implicades en els senyals accessoris, funcionen correctament. L'activació per reconeixement directe implica un conjunt de senyals accessoris entre molècules de la cèl·lula presentadora i la cèl·lula responedora<sup>8</sup>. D'entrada, no era clar que totes aquestes interaccions entre molècules humanes i porcines haguessin de funcionar correctament i de fet n'hi ha que no funcionen. Per desgràcia, la majoria de les interaccions moleculars involucrades en la resposta cel·lular T que s'han descrit funcionen correctament en el model porc-humà (taula I)<sup>9-10</sup>. L'acumulació de limfòcits amb els TCR específics, en un determinat òrgan, també precisa de les interaccions entre les molècules d'adhesió. Moltes però no totes les interaccions de les molècules d'adhesió funcionen en el model porc/humà (taula II)<sup>9</sup>. De fet, moltes interleucines humanes no són funcionals amb cèl·lules de porc.

Tot sembla indicar, que en la resposta de l'humà davant del porc hi ha una expansió clonal ampla amb generació de T citotòxiques semblant a la que pot trobar-se en l'al·lotrasplantament.

### Propostes de solució

Si bé el rebuig agut pot no implicar un problema bàsicament diferent respecte de l'al·lo-trasplantament i, molt probable-

ment, la medicació immunosupressora actual podria controlar la resposta limfocitària T responsable del rebuig agut, el rebuig retardat amb l'activació de NK i monòcits implica l'existència de mecanismes de rebuig nous que no estem habituats a controlar. En contrapartida, l'ús d'animals ens permet introduir canvis genètics capaços de modificar les característiques moleculars de l'òrgan a empeltar. D'entre les propostes que s'han fet per a solucionar aquest problema, cal destacar-ne dos<sup>11</sup>:

1) Transfectar molècules de HLA-classe-I humanes al porc per tal que, en expressar-se a la membrana, interactuïn amb els receptors NK i protegeixin les cèl·lules del porc de l'atac per les NK humanes. Concretament, s'ha proposat la transfecció d'una molècula no clàssica, l'HLA-G, que juga un paper important en la protecció del fetus contra l'atac del sistema immunològic matern<sup>12</sup>.

2) La transfecció de la fucosil transferasa, un enzim capaç d'emascarar l'epítot glucídic  $\alpha$ Gal (1-3) Gal i de convertir-lo en la inofensiva estructura del grup sanguini O. Aquesta estratègia inicialment s'havia dissenyat per a evitar la unió dels anticossos naturals, però a més ha demostrat que disminueix la susceptibilitat a la lisi per NK i l'adhesió del monòcits, ja que molt probablement disminueix els punts d'ancoratge de les molècules amb activitat lectina<sup>13</sup>.

### Conclusió

La possibilitat que el trasplantament d'òrgans procedents d'animals pugui solucionar el problema de l'escassetat d'òrgans passa de forma cíclica per períodes d'optimisme i de pessimisme, en funció dels avanços tecnològics i de l'adquisició de nous coneixements, els quals de vegades impliquen nous

TAULA I  
Molècules senyalitzadores (interaccions porc-humà)

Porc		Humà	Senyal
CD80	=>	CTLA4g/CD28	Si
CD86	=>	CTLA4g/CD28	Si
LFA3	=>	CD2	Si
MHC-II	=>	CD4	Si
CD95	=>	CD95L	Si
MHC-I	=>	KIRs	No

TAULA II  
Molècules d'adhesió (interaccions porc-humà)

Molècula d'adhesió	Lligand	Mol. humana lligand porc	Mol. Porc lligand humà
CD11a/CD18	CD50, 54, 102	Si	Si
CD31	CD31	No	No Det.
CD34	CD62 L	No	No Det.
CD44	Mat.Extracel.	Si	Si
CD49d/29	CD106, Fibron.	Si	Si
CD49e/29	Fibronectina	No Det.	No
CD49f/29	Laminina	No Det.	Si
CD62E,P,L	Sialil-LeX	Si	Si

obstacles i de vegades avantatges inesperats. El que sí sembla cert és que la resposta cel·lular de l'home davant del porc té components que depenen dels limfòcits T. Aquest component no sembla insalvable, atès que es disposa d'eines per a controlar aquests limfòcits T. Però també hi ha components que depenen d'altres tipus de resposta, com la de les cèl·lules NK o les dels monòcits, que ens són molt menys conegudes. Fer prediccions sobre si serem o no capaços en el futur d'eliminar o controlar aquestes respostes és arriscat. El que sí és ben segur és que el lluitar contra aquest nou repte té moltes probabilitats d'ensenyar-nos moltes coses de com funciona el sistema immunològic i, en el pitjor dels casos, molt probablement ens ajudarà a conèixer millor els mecanismes de rebuig en l'al·lotrasplantament.

#### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Lin SS, Kooyma DL, Daniels IJ, Daggett CW, Parker W, Lawson JH et al. The role of natural anti Gal alpha 1-3Gal antibodies in hyperacute rejection of pig-to-baboon cardiac xenotransplants. *Transpl Immunol* 1997; 5: 212-218.
2. Artrip JH, Kwiatkowski P, Michler RE, Wang SF, Tugulea S, Ankersmit J et al. Target cell susceptibility to lysis by human natural killer cells is augmented by alpha (1,3)-galactosyltransferase and reduced by alpha(1, 2)-fucosyltransferase. *J Biol Chem* 1999; 274: 10717-10722.
3. Schmoockel M, Bhatti FN, Zaidi A, Cozzi E, Pino Chavez G, Dunning JJ et al. Xenotransplantation of pig organs transgenic for human DAF: an update. *Transplant Proc* 1997; 29: 3157-3158.
4. Hancock WW. Delayed xenograft rejection. *World J Surg* 1997; 21: 917-923.
5. Inverardi L, Clissi B, Stolzer AL, Bender JR, Sandrin MS, Pardi R. Human natural killer lymphocytes directly recognize evolutionarily conserved oligosaccharide ligands expressed by xenogenic tissues. *Transplantation* 1997; 63: 1318-1330.
6. Martorell J. Resposta immunològica cel·lular a xenoinjertos. En: Arias M, Gomes Fleitas M, De Francisco ALM, ed. *Xenotrasplante*. Barcelona: SandozPharma 1990.
7. Millan O, Rojo I, Gaya A, Vives J, Martorell J. Nitric Oxide production by pig endothelial cells in response to human derived injury. *Transplantation* 1998; 66: 1362-1368.
8. Warrens AN, Simon AR, Theodore PR, Sykes M. Human-porcine receptor-ligand compatibility within the immune system: relevance for xenotransplantation. *Xenotransplantation* 1999; 6: 75-78.
9. Simon AR, Warrens AN, Sykes M. Efficacy of adhesive interactions in pig-to-human xenotransplantation. *Immunol Today* 1999; 20: 323-330.
10. Millan O, Rojo I, Juan M, Vitarrell C, Yague J, Vives J, Martorell J. Human T-cell response to L14 pig cell line transfected with human ligands CD80 and CD86. *Transplant Proc* 1999; 31: 2630.
11. Sandrin MS, McKenzie IF. Recent advances in xenotransplantation. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 527-531.
12. Kwiatkowski P, Artrip JH, Edwards NM, Lietz K, Tugulea S, Michler RE, et al. High-level porcine endothelial cell expression of alpha(1,2)-fucosyltransferase reduces human monocyte adhesion and activation. *Transplantation* 1999; 67: 219-226.

#### LA RESPUESTA CEL-LULAR EN EL XENOTRASPLANTAMENT

Un cop establert que el refús hiperagut pot no ser un obstacle insalvable per a la pràctica de xenotrasplantaments, cal considerar la possibilitat de l'aparició d'una resposta cel·lular contra les cèl·lules de l'empelt.

S'ha demostrat que, a banda de la resposta limfocitària T, característica de l'al·lotrasplantament, en el xenotrasplantament apareixen problemes desencadenats per cèl·lules i mecanismes de reconeixement que juguen un paper secundari en l'al·lotrasplantament, com les cèl·lules assassines naturals (*natural killer* o NK) i els monòcits. Aquests mecanismes de refús són menys coneguts i estem menys habituats a controlar-los. Tot i així, l'ús d'animals per a obtenir òrgans per a trasplantament permet introduir canvis genètics capaços de modificar les característiques moleculars de l'òrgan a trasplantar i protegir-lo de l'atac de les cèl·lules NK humanes i de l'acció dels anticossos naturals.

#### LA RESPUESTA CELULAR EN EL XENOTRASPLANTE

Una vez establecido que el rechazo hiperagudo puede no ser un obstáculo insalvable para la práctica de xenotrasplantes, debe considerarse la posibilidad de la aparición de una respuesta celular contra las células del injerto.

Se ha demostrado que, aparte de la respuesta linfocitaria T, característica del alotrasplante, en el xenotrasplante aparecen problemas desencadenados por células y mecanismos de reconocimiento que juegan un papel secundario en el alotrasplante, como las células asesinas naturales (*natural killer* o NK) y los monocitos. Estos mecanismos de rechazo son menos conocidos y estamos menos habituados a controlarlos. Sin embargo, el uso de animales para obtener órganos para trasplante permite introducir cambios genéticos capaces de modificar las características moleculares del órgano a trasplantar y protegerlo del ataque de las células NK humanas y de la acción de los anticuerpos naturales.

#### CELLULAR RESPONSE IN XENOTRASPALANTATION

After establishing that hyperacute rejection may not be an insuperable obstacle in xenotransplantation, the possibility of the development of a cellular immune response against the graft cells must be discussed.

It has been demonstrated that apart from the T-lymphocyte response, a characteristic of allotransplantation, xenotransplantation produces a series of problems due to cells and mechanisms of recognition that play a secondary role in allotransplantation such as natural killer cells and monocytes. These mechanisms of rejection are less well known and there is less experience in their control. However, when animals are used to obtain transplant organs genetic changes can be introduced that are capable of modifying the molecular characteristics of the transplant organ and of protecting it from attack by human natural killer cells and the action of natural antibodies.

# RESULTATS ASSOLITS EN XENOTRASPLANTAMENT

Josep M Cruzado<sup>a</sup>

## Revisió històrica del xenotrasplantament clínic

Als primers anys del segle XX, a causa del desenvolupament de la tècnica quirúrgica, que permetia les anastomosis vasculares, va sorgir la possibilitat de poder substituir la funció d'un òrgan fracassat per un de sa provinent d'un altre individu, és dir, el trasplantament d'òrgans. En aquells anys, la definició de mort era ambígua, la qual cosa implicava problemes clínics i ètics per tal d'aconseguir òrgans d'humans. Per aquest motiu es considerà el xenotrasplantament com a la solució ideal. Els coneixements sobre la immunologia del trasplantament eren en fase embrionària i tot just començaven els primers esforços adreçats a identificar, per tècniques serològiques, les diferències entre individus.

El primer intent de xenotrasplantament clínic sembla que es pot atribuir a Ullmann l'any 1902, en intentar trasplantar un ronyó de porc heterotòpicament en el colze esquerre d'una dona urèmica, però fracassà per problemes tècnics. L'any 1906, Jaboulay, dugué a terme els primers xenotrasplantaments clínics en implantar, també heterotòpicament, al colze de dos pacients urèmics, un ronyó de porc i un ronyó de cabra, respectivament, encara que al tercer dia van haver d'extreure'ls pel seu aspecte gangrenós. Aquestes experiències descoratjadores, juntament amb altres pel que fa a l'al·lotrasplantament experimental, van fer caure els investigadors en una fase de desànim, on se suposava que els òrgans fracassaven per problemes tècnics insuperables, encara que avui dia sabem que, probablement, els xenoempelts ho feien per rebuig hiperagut i els al·loempelts per rebuig cel·lular agut. Els trasplantaments es van abandonar i, a banda de les experiències de Neuhof als anys 20, van haver de passar gairebé 50 anys per a tornar a intentar els xenotrasplantaments.

Aquest segon període d'interès en el xenotrasplantament comprèn des de finals dels anys 50 als primers 60. Podem citar tres circumstàncies com a responsables d'aquest ressorgiment dels xenotrasplantaments. La primera era la necessitat de desenvolupar el trasplantament per a tractar els pacients amb insuficiència irreversible d'òrgans vitals; la segona eren els greus problemes per a la procuració d'òrgans humans (no existia encara el concepte de mort cerebral i, a

més a més, la donació voluntària de viu plantejava problemes de tipus ètic), i la tercera era l'efectivitat de l'immunosupressor 6-mercaptopurina en el control de l'al·lorebuig cel·lular agut.

Primer Reemtsma, a la Tulane University de Nova Orleans, i després Starzl van dur a terme diversos xenotrasplantaments renals de primat a humà i van aconseguir supervivències de fins a 9 mesos en un dels casos. Aquests resultats, considerats pobres des de la perspectiva terapèutica, coincidiren amb la instauració als anys 60 de la diàlisi reglada com a tractament substitutiu renal, el desenvolupament amb èxit de la procuració d'òrgans de donant cadàver i amb l'esclat de la immunologia de l'al·lotrasplantament. Tot plegat es va concretar en l'al·lotrasplantament clínic com a alternativa terapèutica per al tractament de la insuficiència dels òrgans.

Així doncs, a partir de l'any 1965 el xenotrasplantament es va pràcticament abandonar, tot i que aquest any es produïren grans avenços en el coneixement de la fisiopatologia del xeno-rebuig. Efectivament, Clark proposà que el rebuig hiperagut es produïa a causa de la unió d'anticossos del receptor a l'empelt i a l'activació del complement. Nelson va demostrar que el factor del veri de cobra era capaç d'allargar la supervivència dels xenoempelts, Marceau va destacar la rellevància de l'endotelí en el rebuig hiperagut, i Perper i Najarian van suggerir que la presència de xenoanticossos explicava la supervivència inferior del xenotrasplantament entre espècies filogenèticament llunyanes, respecte del xenotrasplantament entre espècies pròximes, xenotrasplantaments anomenats més endavant per Calne als anys 70 com a discordant i concordant, respectivament. Per tant, encara que semblava paradoxal, a finals dels anys 60 es tenia ja coneixement de la seqüència de fets del xeno-rebuig hiperagut, del paper de la coagulació, de les plaquetes, els leucòcits i els xenoanticossos naturals. Des dels anys 60 i fins a la dècada dels 90 només hi ha descrita una experiència de xenotrasplantament cardíac de babuí a humà. No és fins a principis dels anys 90, amb l'al·lotrasplantament perfectament consolidat com a una opció terapèutica més de la pràctica clínica, quan hi ha un ressorgiment de l'interès pel xenotrasplantament a causa de l'enorme desequilibri entre l'escassetat d'òrgans i el nombre de pacients en llista d'espera.

Aquest nou impuls va fer que cirurgians com Religa i Makowka, l'any 1992, o Starzl, l'any 1993, practiquessin els darrers xe-

<sup>a</sup>Servei de Nefrologia, Hospital de Nefrologia, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

# RESULTATS ASSOLITS EN XENOTRASPLANTAMENT

Josep M Cruzado<sup>a</sup>

## Revisió històrica del xenotrasplantament clínic

Als primers anys del segle XX, a causa del desenvolupament de la tècnica quirúrgica, que permetia les anastomosis vasculares, va sorgir la possibilitat de poder substituir la funció d'un òrgan fracassat per un de sa provinent d'un altre individu, és dir, el trasplantament d'òrgans. En aquells anys, la definició de mort era ambigua, la qual cosa implicava problemes clínics i ètics per tal d'aconseguir òrgans d'humans. Per aquest motiu es considerà el xenotrasplantament com a la solució ideal. Els coneixements sobre la immunologia del trasplantament eren en fase embrionària i tot just començaven els primers esforços adreçats a identificar, per tècniques serològiques, les diferències entre individus.

El primer intent de xenotrasplantament clínic sembla que es pot atribuir a Ullmann l'any 1902, en intentar trasplantar un ronyó de porc heterotòpicament en el colze esquerre d'una dona urèmica, però fracassà per problemes tècnics. L'any 1906, Jaboulay, dugué a terme els primers xenotrasplantaments clínics en implantar, també heterotòpicament, al colze de dos pacients urèmics, un ronyó de porc i un ronyó de cabra, respectivament, encara que al tercer dia van haver d'extreure'ls pel seu aspecte gangrenós. Aquestes experiències descoratjadores, juntament amb altres pel que fa a l'al·lotrasplantament experimental, van fer caure els investigadors en una fase de desànim, on se suposava que els òrgans fracassaven per problemes tècnics insuperables, encara que avui dia sabem que, probablement, els xenoempelts ho feien per rebuig hiperagut i els al·loempelts per rebuig cel·lular agut. Els trasplantaments es van abandonar i, a banda de les experiències de Neuhof als anys 20, van haver de passar gairebé 50 anys per a tornar a intentar els xenotrasplantaments.

Aquest segon període d'interès en el xenotrasplantament comprèn des de finals dels anys 50 als primers 60. Podem citar tres circumstàncies com a responsables d'aquest ressorgiment dels xenotrasplantaments. La primera era la necessitat de desenvolupar el trasplantament per a tractar els pacients amb insuficiència irreversible d'òrgans vitals; la segona eren els greus problemes per a la procuració d'òrgans humans (no existia encara el concepte de mort cerebral i, a

més a més, la donació voluntària de viu plantejava problemes de tipus ètic), i la tercera era l'efectivitat de l'immunosupressor 6-mercaptopurina en el control de l'al·lorebuig cel·lular agut.

Primer Reemtsma, a la Tulane University de Nova Orleans, i després Starzl van dur a terme diversos xenotrasplantaments renals de primat a humà i van aconseguir supervivències de fins a 9 mesos en un dels casos. Aquests resultats, considerats pobres des de la perspectiva terapèutica, coincidiren amb la instauració als anys 60 de la diàlisi reglada com a tractament substitutiu renal, el desenvolupament amb èxit de la procuració d'òrgans de donant cadàver i amb l'escat de la immunologia de l'al·lotrasplantament. Tot plegat es va concretar en l'al·lotrasplantament clínic com a alternativa terapèutica per al tractament de la insuficiència dels òrgans.

Així doncs, a partir de l'any 1965 el xenotrasplantament es va pràcticament abandonar, tot i que aquest any es produïren grans avenços en el coneixement de la fisiopatologia del xeno-rebuig. Efectivament, Clark proposà que el rebuig hiperagut es produïa a causa de la unió d'anticossos del receptor a l'empelt i a l'activació del complement. Nelson va demostrar que el factor del verí de cobra era capaç d'allargar la supervivència dels xenoempelts, Marceau va destacar la rellevància de l'endotelí en el rebuig hiperagut, i Perper i Najarian van suggerir que la presència de xenoanticossos explicava la supervivència inferior del xenotrasplantament entre espècies filogenèticament llunyanes, respecte del xenotrasplantament entre espècies pròximes, xenotrasplantaments anomenats més endavant per Calne als anys 70 com a discordant i concordant, respectivament. Per tant, encara que semblava paradoxal, a finals dels anys 60 es tenia ja coneixement de la seqüència de fets del xeno-rebuig hiperagut, del paper de la coagulació, de les plaquetes, els leucòcits i els xenoanticossos naturals. Des dels anys 60 i fins a la dècada dels 90 només hi ha descrita una experiència de xenotrasplantament cardíac de babuí a humà. No és fins a principis dels anys 90, amb l'al·lotrasplantament perfectament consolidat com a una opció terapèutica més de la pràctica clínica, quan hi ha un ressorgiment de l'interès pel xenotrasplantament a causa de l'enorme desequilibri entre l'escassetat d'òrgans i el nombre de pacients en llista d'espera.

Aquest nou impuls va fer que cirurgians com Religa i Makowka, l'any 1992, o Starzl, l'any 1993, practiquessin els darrers xe-

<sup>a</sup>Servici de Nefrologia. Hospital de Nefrologia. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**TAULA I**  
Supervivències assolides en el model preclínic de xenotrasplantament de ronyó de porc a primat

Autor (any)	Espècie	Tractament	Supervivència
Lawsons (1997)	Babui	Acció sobre el complement hCD59/DAF+CSA+CPP+CS	< 10 dies
Diamond (1997)	Babui	hCRP+CSA+CS+CPP+MMF	< 15 dies
Zaidi (1998)	Cynomolgus	hDAF+CSA+CPP+CS	6-35 dies
	Cynomolgus	CSA+CPP+CS (control sense hDAF)	0,3-30 dies
Alexandre (1989)	Babui	Acció sobre Ag-Ac PE+ALG+CSA+CS+SBGS	1-23 dies
Leventhal (1995)	Babui	EIA+SPx+CPP+DSG+ATG+CS	11, 13 dies
Sablinski (1995)	Cynomolgus	EIA (fetge)	5 dies
Meyer (1998)	Babui	EIA	2 dies
Sablinski (1997)	Cynomolgus	Estratègies de tolerància WBI+TI+ATG+SPx+EIA+BM+CSA	< 15 dies
Kozłowski (1998)	Babui	EIA+WBI+TI+ATG+SPx+BM+CSA+DSG	3, 6, 9, 11 dies

CSA = ciclosporina; CPP = ciclofosfamida; CS = corticosteroides; MMF = micofenolat mofetil; PF = plasmafèresi; ALG i ATG = sèrums antilimfocitaris; SBGS = carbohidrats solubles dels grups sanguinis A i B; SPx = esplenectomia; DSG = deoxispergualina; EIA = immunoabsorció; WBI = irradiació corporal total; TI = irradiació tòmica; BM = infusió de moll de tòs del donant.

**TAULA II**  
Supervivències assolides en el model preclínic de xenotrasplantament de cor, pulmó i fetge de porc a primat

Autor (any)	Espècie	Tractament	Supervivència
McCurry (1995)	Babui	Cor hCD59/DAF+SPx+CPP+CS+Az+EIA	4, 11, 30 hores
Cozzi (1997)	Babui	hCRP+CSA+CS+CPP	6-62 dies
Waterworth (1998)	Babui*	hDAF+CSA+CPP+CS	5, 5, 9 dies
Lin (1997)	Babui	hDAF/CD59/EIA+CSA+CPP+CS	< 29 dies
Bhatti (1998)	Babui	hDAF+CSA+CPP+CS	< 9 dies
Pruitt (1997)	Cynomolgus	sCR1+CSA+CPP+CS	21-31 dies
Lambrights (1998)	Babui	EIA+WBI+TI+ATG+SPx+BM+CSA+MMF+CVF	7, 15 dies
Kaplon (1995)	Babui	Pulmó Sense	24-72 hores
Dagget (1997)	Babui	Sense	< 30 min
Vanis (97-99)	Babui	hDAF ± EIA ± hCD59 + IS	< 24 hores
Calne (1968)	Babui	Fetge CS+Az	6 h a 3 dies
Calne (1970)	Ximpanzé	Sense	8 hores
Powelson (1994)	Cynomolgus	EIA+WBI+TI+ATG+BM	2-75 hores
	Babui		

Abreviatures: veure taula I. Az = azatoprina; sCR1 = inhibidor soluble del complement de tipus 1; CVF = factor de veri de cobra; IS = diversos immunosupressors. \*En aquest cas el xenotrasplantament de cor és ortotòpic i adreçat a mantenir l'hemodinàmia del receptor. A la resta els cors es trasplantaven heterotòpic.

notrasplantaments clínics, encara que amb resultats pobres. A manera de resum, val a dir que la supervivència màxima documentada en el cas del xenotrasplantament clínic concordant són 9 mesos (Reetsmma, 1964) i en el discordant no va més enllà d'un dia.

**Resultats en els models preclínics de xenotrasplantament discordant**

Els pobres resultats d'aquestes experiències clíniques dels anys 90 corroboraren la necessitat d'ampliar la recerca en models preclínics abans de tornar a plantejar el xenotrasplantament clínic. Per raons diverses, com ara la disponibilitat, les característiques hemodinàmiques, el baix risc de zoonosi i les consideracions ètiques, el porc es considera l'espècie adient com a donant per al xenotrasplantament clínic, malgrat les importants dificultats immunològiques i fisiològiques que planteja aquesta combinació de xenotrasplantament discordant. Per tant el model preclínic a utilitzar per a

estudiar el xenorrebuig i per a testar les diferents aproximacions terapèutiques és la combinació de porc a primat no humà.

Avui dia existeix ja una àmplia experiència en aquest tipus de model, on s'ha testat l'efectivitat de la utilització d'òrgans provinents de porc transgènics capaços d'expressar proteïnes reguladores del complement humana (DAF, CD59, CRP), i d'estratègies adreçades al bloqueig de la unió dels xenoantígens naturals als xenoantígens porcins. Algunes d'aquestes experiències es resumeixen a les taules I i II. S'ha dit insistentment que amb la utilització d'òrgans de porc transgènic que expressin hDAF o d'altres s'havia superat el fenomen del xenorrebuig hiperagut. És possible que aquesta afirmació sigui certa, però tal com es pot observar a les taules, les supervivències aconseguides són curtes i els òrgans són destruïts ràpidament pel fenomen del xenorrebuig vascular agut.

El fetge, per característiques encara no ben aclarides, és un òrgan especialment resistent al rebuig hiperagut. De tota manera, les supervivències màximes aconseguides en el

model preclínic se situen al voltant dels 3 dies. En el cas del pulmó, del cor i del ronyó el xenorrebuig hiperagut es manifesta en tota la seva virulència. Amb les diferents estratègies proposades, la supervivència màxima del pulmó és de l'ordre d'hores. En el cas del cor heterotòpic és de setmanes, però baixa a 5-9 dies en tractar-se de xenotrasplantament de cor ortotòpic i connectat al sistema circulatori. El cas del ronyó és especial, ja que, a més de la supervivència, es pot monitoritzar amb molta facilitat la seva funció. És un fet a destacar que, encara que les supervivències aconseguïdes emprant porcs transgènics i immunosuprimint el receptor se situen al voltant de 35 dies, emprant òrgans de porc sense manipular genèticament i únicament tractant el receptor amb immunosupressors, la supervivència dels ronyons pot assolir xifres similars. A més a més, quan s'analitza la funció renal després d'evitar el rebuig hiperagut mitjançant la inhibició del complement, el bloqueig de l'acció dels anticossos naturals o bé ambdues manipulacions a la vegada, s'observa una greu reducció de la filtració glomerular i lesions inicials d'edema endotelial i d'inflamació renal. Aquestes alteracions poden ser una manifestació precoç dels mecanismes que més endavant portaran a la destrucció de l'òrgan pel fenomen del xenorrebuig vascular agut. D'altra banda, també s'ha pogut constatar com l'eritropoetina que sintetitzen les cèl·lules tubulars renals del porc és incapaç d'estimular l'eritropoesi del primat, la qual cosa fa que els receptors esdevinguin greument anèmics, si no s'administra eritropoetina homòloga.

### Conclusions

No hi ha dubte que la creació de porcs transgènics capaços d'expressar proteïnes humanes reguladores del complement ha suposat una gran fita en aconseguir prevenir el xenorrebuig hiperagut que destrueix l'òrgan en minuts. De tota manera, les expectatives dipositades a començaments dels anys 90 en aquesta estratègia no han estat plenament assolides, ja que, malgrat la prevenció del xenorrebuig hiperagut, els òrgans pateixen lesions precoces i són destruïts al cap de pocs dies. A més a més, afegint nous transgens adreçats a evitar l'expressió de xenoantigens, juntament amb estratègies de reducció de xenoanticossos naturals i, fins i tot, emprant estratègies de tolerància, els resultats de supervivència no van més enllà d'un setmanes. De tota manera, entre els primats no humans i els humans hi ha certes diferències i, per tant, hi ha investigadors que defensen l'inici d'assajos clínics perfectament controlats que utilitzin òrgans de porc transgènics com a única alternativa per tal de progressar en el camí que porta cap al xenotrasplantament com a realitat clínica. D'altra banda, hi ha qui considera que el risc de zoonosi no ha estat suficientment investigat per tal d'endegar la recerca clínica.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Platt JL. Hyperacute xenograft rejection. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag, 1995.
2. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG, ed. Xenotransplantation. The transplantation of organs and tissues between species. Nova York: Springer-Verlag, 1991.
3. Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 1970; 2: 550-556.
4. Platt JL. New directions for organ transplantation. *Nature* 1998; 392 (Supl): 11-17.
5. Cruzado JM, Torras J, Riera M, Condom E, Lloberas N, Herrero, I et al. Effect of human natural xenoantibodies depletion and complement inactivation on the early pig kidney function. *Exp Nephrol* 1999; 7: 217-228.
6. Lambrijs D, Sachs DH, Cooper DKC. Discordant organ xenotransplantation in primates. World experience and current status. *Transplantation* 1998; 66: 547-561.
7. Zaidi A, Schmoekel M, Bhatti F, Waterworth P, Tolan M, Cozzi E, et al. Life supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998; 65: 1584-1590.
8. Waterworth PD, Dunning J, Tolan M, Cozzi E, Langford G, Chavez G, et al. Life-supporting pig-to-baboon heart xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1201-1207.
9. Daggett CW, Yeatman M, Lodge AJ, Chen EP, Lin SS, Gullotto C, et al. Total respiratory support from swine lungs in primate recipients. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998; 115: 19-27.

### RESULTATS ASSOLITS AMB EL XENOTRASPLANTAMENT

Un primer intent de xenotrasplantament es va portar a terme a principis del segle XX; aquestes experiències van fracassar probablement per refús hiperagut. Un segon període es va iniciar a finals de la dècada dels cinquanta, a causa de tres motius: la necessitat de desenvolupament de la tècnica de trasplantament, els problemes per a la obtenció d'òrgans humans i l'efectivitat de la 6-mercaptopurina en el control del refús cel·lular agut. Encara que es van produir grans avanços en el coneixement de la fisiopatologia del xenorefús, a partir del 1965 pràcticament es va abandonar el xenotrasplantament; les causes van ser: la instauració de la diàlisi reglada en el tractament de la insuficiència renal terminal, el desenvolupament de la donació d'òrgans procedents de cadàver i els avanços en la immunologia de l'al·lotrasplantament. No és fins a principis dels anys noranta, amb l'al·lotrasplantament ja consolidat, que ressorgeix l'interès pel xenotrasplantament; l'enorme desequilibri entre l'escassetat d'òrgans i el nombre de pacients en llista d'espera va ser el detonant. Els últims xenotrasplantaments clínics es van portar a terme, amb pobres resultats, el 1993; la supervivència superior documentada en el cas d'un xenotrasplantament clínic concordant va ser de 9 mesos i s'havia obtingut el 1964.

model preclínic se situen al voltant dels 3 dies. En el cas del pulmó, del cor i del ronyó el xenorrebuig hiperagut es manifesta en tota la seva virulència. Amb les diferents estratègies proposades, la supervivència màxima del pulmó és de l'ordre d'hores. En el cas del cor heterotòpic és de setmanes, però baixa a 5-9 dies en tractar-se de xenotrasplantament de cor ortotòpic i connectat al sistema circulatori. El cas del ronyó és especial, ja que, a més de la supervivència, es pot monitoritzar amb molta facilitat la seva funció. És un fet a destacar que, encara que les supervivències aconseguides emprant porcs transgènics i immunosuprimint el receptor se situen al voltant de 35 dies, emprant òrgans de porc sense manipular genèticament i únicament tractant el receptor amb immunosuppressors, la supervivència dels ronyons pot assolir xifres similars. A més a més, quan s'analitza la funció renal després d'evitar el rebuig hiperagut mitjançant la inhibició del complement, el bloqueig de l'acció dels anticossos naturals o bé ambdues manipulacions a la vegada, s'observa una greu reducció de la filtració glomerular i lesions inicials d'edema endotelial i d'inflamació renal. Aquestes alteracions poden ser una manifestació precoç dels mecanismes que més endavant portaran a la destrucció de l'òrgan pel fenomen del xenorrebuig vascular agut. D'altra banda, també s'ha pogut constatar com l'eritropoetina que sintetitzen les cèl·lules tubulars renals del porc és incapaç d'estimular l'eritropoesi del primat, la qual cosa fa que els receptors esdevinguin greument anèmics, si no s'administra eritropoetina homòloga.

### Conclusions

No hi ha dubte que la creació de porcs transgènics capaços d'expressar proteïnes humanes reguladores del complement ha suposat una gran fita en aconseguir prevenir el xenorrebuig hiperagut que destrueix l'òrgan en minuts. De tota manera, les expectatives dipositades a començaments dels anys 90 en aquesta estratègia no han estat plenament assolides, ja que, malgrat la prevenció del xenorrebuig hiperagut, els òrgans pateixen lesions precoces i són destruïts al cap de pocs dies. A més a més, afegint nous transgens adreçats a evitar l'expressió de xenoantígens, juntament amb estratègies de reducció de xenoanticossos naturals i, fins i tot, emprant estratègies de tolerància, els resultats de supervivència no van més enllà d'un setmanes. De tota manera, entre els primats no humans i els humans hi ha certes diferències i, per tant, hi ha investigadors que defensen l'inici d'assajos clínics perfectament controlats que utilitzin òrgans de porc transgènics com a única alternativa per tal de progressar en el camí que porta cap al xenotrasplantament com a realitat clínica. D'altra banda, hi ha qui considera que el risc de zoonosi no ha estat suficientment investigat per tal d'endegar la recerca clínica.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Platt JL. Hyperacute xenograft rejection. Heidelberg (Germany): Springer Verlag, 1995.
2. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG, ed. Xenotransplantation. The transplantation of organs and tissues between species. Nova York: Springer-Verlag, 1991.
3. Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 1970; 2: 550-556.
4. Platt JL. New directions for organ transplantation. *Nature* 1998; 392 (Supl): 11-17.
5. Cruzado JM, Torras J, Riera M, Condom E, Lloberas N, Herrero, I et al. Effect of human natural xenoantibodies depletion and complement inactivation on the early pig kidney function. *Exp Nephrol* 1999; 7: 217-228.
6. Lambriets D, Sachs DH, Cooper DKC. Discordant organ xenotransplantation in primates. World experience and current status. *Transplantation* 1998; 66: 547-561.
7. Zaidi A, Schmoedel M, Bhatti F, Waterworth P, Tolan M, Cozzi E, et al. Life supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998; 65: 1584-1590.
8. Waterworth PD, Dunning J, Tolan M, Cozzi E, Langford G, Chavez G, et al. Life-supporting pig-to-baboon heart xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1201-1207.
9. Daggett CW, Yeatman M, Lodge AJ, Chen EP, Lin SS, Gullotto C, et al. Total respiratory support from swine lungs in primate recipients. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998; 115: 19-27.

### RESULTATS ASSOLITS AMB EL XENOTRASPLANTAMENT

Un primer intent de xenotrasplantament es va portar a terme a principis del segle XX; aquestes experiències van fracassar probablement per refús hiperagut. Un segon període es va iniciar a finals de la dècada dels cinquanta, a causa de tres motius: la necessitat de desenvolupament de la tècnica de trasplantament, els problemes per a la obtenció d'òrgans humans i l'efectivitat de la 6-mercaptopurina en el control del refús cel·lular agut. Encara que es van produir grans avanços en el coneixement de la fisiopatologia del xenorefús, a partir del 1965 pràcticament es va abandonar el xenotrasplantament; les causes van ser: la instauració de la diàlisi reglada en el tractament de la insuficiència renal terminal, el desenvolupament de la donació d'òrgans procedents de cadàver i els avanços en la immunologia de l'al·lotrasplantament. No és fins a principis dels anys noranta, amb l'al·lotrasplantament ja consolidat, que ressorgeix l'interès pel xenotrasplantament; l'enorme desequilibri entre l'escassetat d'òrgans i el nombre de pacients en llista d'espera va ser el detonant. Els últims xenotrasplantaments clínics es van portar a terme, amb pobres resultats, el 1993; la supervivència superior documentada en el cas d'un xenotrasplantament clínic concordant va ser de 9 mesos i s'havia obtingut el 1964.

El model preclínic de xenotrasplantament utilitzat és el de porc a primat no humà; malgrat la utilització de porcs transgènics i la prevenció del refús hiperagut, els resultats obtinguts són pobres, ja que els òrgans pateixen lesions primerenques i són destruïts després de pocs dies. De totes maneres, entre els primats no humans i els humans hi ha certes diferències i alguns investigadors defensen l'inici d'assajos clínics controlats utilitzant òrgans de porcs transgènics; altres, en canvi, consideren que el risc de zoonosi no ha estat suficientment investigat.

#### RESULTADOS ALCANZADOS CON EL XENOTRASPLANTE

Un primer intento de xenotrasplante se llevó a cabo a principios del siglo XX; estas experiencias fracasaron probablemente por rechazo hiperagudo. Un segundo periodo se inició a finales de la década de los cincuenta, debido a tres motivos: necesidad de desarrollo de la técnica de trasplante, los problemas para la obtención de órganos humanos y la efectividad de la 6-mercaptopurina en el control del rechazo celular agudo. Aunque se produjeron grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología del xenorechazo, a partir de 1965 prácticamente se abandona el xenotrasplante; las causas fueron: instauración de la diálisis reglada en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal, el desarrollo de la donación de órganos procedentes de cadáver y los avances en la inmunología del alotrasplante. No es hasta principios de los años noventa, con el alotrasplante ya consolidado, que resurge el interés por el xenotrasplante; el enorme desequilibrio entre la escasez de órganos y el número de pacientes en lista de espera fue el detonante. Los últimos xenotrasplantes clínicos se realizaron, con pobres resultados, en 1993; la mayor supervivencia documentada en el caso de un xenotrasplante clínico concordante fue de 9 meses y se había obtenido en 1964.

El modelo preclínico de xenotrasplante utilizado es el de cerdo a primate no humano; a pesar de la utilización de cerdos transgénicos y la prevención del rechazo hiperagudo, los resultados obtenidos son pobres, ya que los órga-

nos sufren lesiones tempranas y son destruidos al cabo de pocos días. De todas formas, entre los primates no humanos y los humanos hay ciertas diferencias y algunos investigadores defienden el inicio de ensayos clínicos controlados utilizando órganos de cerdos transgénicos; otros, en cambio, consideran que el riesgo de zoonosis no ha estado suficientemente investigado.

#### RESULTS ACHIEVED IN XENOTRANSPLANTATION

The first attempt at xenotransplantation took place at the beginning of the twentieth century and their failure was probably due to hyperacute rejection. A second period began at the end of the 1950s for three reasons: the need to develop transplantation techniques, the difficulty of obtaining human organs, and the effectiveness of 6-mercaptopurine in controlling acute cellular rejection. Although huge advances were made in knowledge of the physiopathology of xenograft rejection, from 1965 onward xenotransplantation was all but abandoned. This was caused by the introduction of standardized dialysis in the treatment of terminal renal failure, the development of cadaveric organ donation, and advances in the immunology of allotransplantation. Not until the beginning of the 1990s, when allotransplantation was firmly established, did interest in xenotransplantation reemerge, fueled by the huge gap between the scarcity of organs and the number of patients on the waiting list. The most recent clinical xenotransplantations were performed in 1993, with poor results: the longest recorded survival in concordant clinical xenotransplantation was 9 months and was achieved in 1964.

The preclinical xenotransplantation model used is that of pig-to nonhuman primate. Despite the use of transgenic pigs and prevention of hyperacute rejection, the results obtained are poor, since the organs suffer early lesions and are destroyed after a few days. There are certain differences between nonhuman primates and humans and some researchers are in favor of starting controlled clinical trials with transgenic pig organs; others, in contrast, believe that the risk of zoonosis has not yet been sufficiently investigated.

# INFECCIONS I XENOTRASPLANTAMENT

Asunción Moreno Camacho<sup>a</sup>

El xenotrasplantament pot ésser una via alternativa al problema d'escassetat d'òrgans que actualment existeix. Se sap que fins a un 15% dels pacients en llista d'espera de trasplantament d'òrgans moren pel nombre reduït de donants<sup>1</sup>. Tot i que les primeres experiències en el xenotrasplantament es remunten a principis del segle XX, no s'obtenen resultats adequats a curt termini fins a la dècada dels seixanta<sup>2</sup>, coincidint amb la introducció dels immunosupressors. Paral·lelament, es desenvolupà l'allotrasplantament, que va proporcionar excel·lents resultats, motiu pel qual es va abandonar el xenotrasplantament a les dècades setanta i vuitanta. A la dècada dels noranta va ressorgir la necessitat d'estudiar en profunditat el tema davant l'escassetat d'òrgans i l'augment de pacients amb malalties terminals actualment esmenables mitjançant el trasplantament.

Tot i que la supervivència dels trasplantats amb un òrgan procedent d'animal és curta, s'han pogut constatar alguns fets relacionats amb el rebuig hiperagut, la fisiologia de l'òrgan, els plantejaments ètico-legals i la possibilitat de transmissió de malalties infeccioses des de l'animal a l'home, coneguda com a xeno-zoonosi o xenosi<sup>3</sup>. En el passat s'ha descrit la transmissió de patògens de l'animal a l'home, sense relació amb el trasplantament, a través de diferents vies (digestiva, sanguínia, etc.): infecció per papovavirus simiesc (SV-40) en pacients vacunats de la poliomièlitis, infecció pels virus SIV<sub>cpz</sub> i HIV-1, encefalitis espongiforme, infecció per Spumavirus i per herpesvirus simiesc en persones que tenen cura de simis. En aquests últims s'han detectat 40 casos d'infecció per herpes-

virus B o *Herpes simiae* amb clínica greu (a diferència del simi, en que les manifestacions clíniques són benignes) que evoluciona a una mortalitat superior al 70% sense tractament. La infecció per filovirus (virus de Marburg i d'Èbola) s'ha descrit en més de 70 casos, amb una mortalitat del 35% aproximadament<sup>4</sup>.

Malgrat que hi hagi barreres que eviten que gran nombre d'agents infecciosos creuin espècies (espai natural diferent, resposta immunitària eficaç, absència de molècules receptores en els epitelis i de components intracel·lulars com ara factors de transcripció que permeten la replicació), també existeixen potencials microorganismes transmissibles (agents infecciosos patògens per a ambdues espècies, agents específics del donant però similars a patògens humans, microorganismes als quals l'ésser humà és resistent en condicions de immunocompetència i altres d'específics del donant amb capacitat de destruir l'empelt).

Des del 1963 al 1993 es van trasplantar 31 òrgans, 26 procedents de primats i 5 de porc, a més d'un nombre més elevat d'illots de pàncrees de fetus de porc a pacients diabètics i de cèl·lules de cervell de fetus de porc a pacients amb malaltia de Parkinson. Tot i que els primats s'han utilitzat amb major freqüència com a donants perquè ofereixen més avantatges atesa la similitud genètica amb l'ésser humà, actualment es prefereix utilitzar els porcs en el xenotrasplantament per una sèrie de consideracions exposades a la taula 1<sup>5</sup>.

El risc d'infecció en el xenotrasplantament ve condicionat pels factors següents: 1/ l'òrgan actua com a vector i estableix una exposició continuada, 2/ la immunosupressió és més intensa que en l'allotrasplantament, amb el risc d'infecció que això

<sup>a</sup>Institut d'Infeccions i Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona

TAULA 1  
Avantatges i inconvenients de primats i porcs com a font d'òrgans

Porc	Simi
<b>Avantatges:</b> Ventrades múltiples i de creixement ràpid. Àmplia experiència en la cria en granges. Escassos problemes ètico-morals	<b>Avantatges:</b> Immunològicament, més relacionat amb l'home. Fisiologia i anatomia similar a l'home
<b>Inconvenients:</b> Immunològicament, més allunyat de l'home. Fisiologia i anatomia menys semblant a l'home.	<b>Inconvenients:</b> Ventrades úniques i de creixement lent. Poca experiència en la cria a gran escala Espècies en perill d'extinció Consideració d'animals intel·ligents Agents infecciosos molt similars als humans. Possible transmissibilitat augmentada
<b>Major acceptació a la seva utilització com a font d'òrgans</b>	<b>Creixent oposició a la seva utilització com a font d'òrgans</b>

# INFECCIONS I XENOTRASPLANTAMENT

Asunción Moreno Camacho<sup>3</sup>

El xenotrasplantament pot ésser una via alternativa al problema d'escassetat d'òrgans que actualment existeix. Se sap que fins a un 15% dels pacients en llista d'espera de trasplantament d'òrgans moren pel nombre reduït de donants<sup>1</sup>. Tot i que les primeres experiències en el xenotrasplantament es remunten a principis del segle XX, no s'obtenen resultats adequats a curt termini fins a la dècada dels seixanta<sup>2</sup>, coincidint amb la introducció dels immunosupressors. Paral·lelament, es desenvolupà l'al·lotrasplantament, que va proporcionar excel·lents resultats, motiu pel qual es va abandonar el xenotrasplantament a les dècades setanta i vuitanta. A la dècada dels noranta va ressorgir la necessitat d'estudiar en profunditat el tema davant l'escassetat d'òrgans i l'augment de pacients amb malalties terminals actualment esmenables mitjançant el trasplantament.

Tot i que la supervivència dels trasplantats amb un òrgan procedent d'animal és curta, s'han pogut constatar alguns fets relacionats amb el rebuig hiperagut, la fisiologia de l'òrgan, els plantejaments ètico-legals i la possibilitat de transmissió de malalties infeccioses des de l'animal a l'home, coneguda com a xenozoonosi o xenosi<sup>3</sup>. En el passat s'ha descrit la transmissió de patògens de l'animal a l'home, sense relació amb el trasplantament, a través de diferents vies (digestiva, sanguínia, etc.): infecció per papovavirus simiesc (SV-40) en pacients vacunats de la poliomièlitis, infecció pels virus SIV<sub>cpz</sub> i HIV-1, encefalitis espongiforme, infecció per Spumavirus i per herpesvirus simiesc en persones que tenen cura de simis. En aquests últims s'han detectat 40 casos d'infecció per herpes-

virus B o *Herpes simiae* amb clínica greu (a diferència del simi, en que les manifestacions clíniques són benignes) que evoluciona a una mortalitat superior al 70% sense tractament. La infecció per filovirus (virus de Marburg i d'Èbola) s'ha descrit en més de 70 casos, amb una mortalitat del 35% aproximadament<sup>4</sup>.

Malgrat que hi hagi barreres que eviten que gran nombre d'agents infecciosos creuin espècies (espai natural diferent, resposta immunitària eficaç, absència de molècules receptores en els epitelis i de components intracel·lulars com ara factors de transcripció que permeten la replicació), també existeixen potencials microorganismes transmissibles (agents infecciosos patògens per a ambdues espècies, agents específics del donant però similars a patògens humans, microorganismes als quals l'ésser humà és resistent en condicions de immunocompetència i altres d'específics del donant amb capacitat de destruir l'empelt).

Des del 1963 al 1993 es van trasplantar 31 òrgans, 26 procedents de primats i 5 de porc, a més d'un nombre més elevat d'illots de pàncrees de fetus de porc a pacients diabètics i de cèl·lules de cervell de fetus de porc a pacients amb malaltia de Parkinson. Tot i que els primats s'han utilitzat amb major freqüència com a donants perquè ofereixen més avantatges atesa la similitud genètica amb l'ésser humà, actualment es prefereix utilitzar els porcs en el xenotrasplantament per una sèrie de consideracions exposades a la taula 1<sup>5</sup>.

El risc d'infecció en el xenotrasplantament ve condicionat pels factors següents: 1/ l'òrgan actua com a vector i estableix una exposició continuada, 2/ la immunosupressió és més intensa que en l'al·lotrasplantament, amb el risc d'infecció que això

<sup>3</sup>Institut d'Infeccions i Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona

TAULA 1  
Avantatges i inconvenients de primats i porcs com a font d'òrgans

Porc	Simi
<b>Avantatges:</b> Ventrades múltiples i de creixement ràpid. Àmplia experiència en la cria en granges. Escassos problemes ètico-morals	<b>Avantatges:</b> Immunològicament, més relacionat amb l'home. Fisiologia i anatomia similar a l'home
<b>Inconvenients:</b> Immunològicament, més allunyat de l'home. Fisiologia i anatomia menys semblant a l'home.	<b>Inconvenients:</b> Ventrades úniques i de creixement lent. Poca experiència en la cria a gran escala. Espècies en perill d'extinció. Consideració d'animals intel·ligents
<b>Major acceptació a la seva utilització com a font d'òrgans</b>	<b>Agents infecciosos molt similars als humans. Possible transmissibilitat augmentada</b>
	<b>Creixent oposició a la seva utilització com a font d'òrgans</b>

**TAULA II**  
Infeccions no viríques potencialment transmissibles pels animals a l'home

- Infeccions bacterianes més freqüents: *Brucella* spp., *Leptospira interrogans*, *Listeria monocytogenes*, *Micobacteris*, *Mycoplasma hypopneumoniae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Rickettsia* spp.
- Infeccions parasitàries: *Ascaris lumbricoides*, *Cryptosporidium parvum*, *Neospora*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Hepaticystis*.
- Infeccions fúngiques: *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Histoplasma capsulatum*.

**TAULA III**  
Infeccions viríques potencialment transmissibles pels animals a l'home

Porc	Simi
Retrovirus endògens (PERV)	SIV sm i SIV cpz
Virus de la gastroenteritis transmissible	Retrovirus endògens
Parvovirus porcí	Retrovirus tipus D
Adenovirus porcí	Virus B (Herpes virus)
Virus de la pseudorabia	Foamy-virus?
Virus de la influència porcí	
Virus de l'hepatitis E porcina (HEV)	
Reovirus	

comporta, i 3/ es tracta en molts casos de nous patògens que provoquen síndromes clíniques no descrites i sense que es disposi de proves diagnòstiques. Malgrat que els animals poden patir infeccions bacterianes, fúngiques i parasitàries que potencialment poden ser transmiseses a l'home (taula II), són els virus els microorganismes més perillosos<sup>6</sup> (taula III). Això és a causa del fet que els primers poden ser controlats i prevenibles i els segons, no. Tot i que es disposa d'experiència quant a la transmissió de virus del simi a l'home (herpesvirus simiesc, virus d'Ebola i de Marburg, *spumavirus*, papovavirus SV40, SIVmne), no es disposa de dades en el xenotrasplantament. No obstant això, al laboratori si que s'ha demostrat l'in-

**TAULA IV**  
Prevenió de la infecció en l'animal donant

- Animals nascuts en captivitat (histerectomia)
- Criança en atmosfera "lliure de gèrmens": instal·lacions controlades i tancades
- Exàmens periòdics exhaustius que incloguin necropsies dels animals morts
- Evitar sempre que sigui possible la utilització d'antimicrobians
- Realitzar estudis microbiològics de vigilància per excloure la presència de infeccions transmissibles a l'ésser humà
- Vigilància estreta de les persones que tenen cura d'animals

**TAULA V**  
Inquietuds actuals en el xenotrasplantament

- Microorganismes desconeguts
- Proves diagnòstiques escassament avaluades
- Infeccions persistents (possibilitat d'oncogenicitat)
- Recombinació vírica (amb patogenicitat i transmissibilitat desconeguda)
- Desconeixement de determinades vies de transmissió, de la possibilitat d'infecció, patogenicitat i comportament de microorganismes porcins
- Possibilitat de transmissió a la població general

tercanvi d'informació genètica entre diferents retrovirus que poden generar nous virus amb característiques híbrides i conferir una virulència desconeguda. Es disposa de poques dades sobre la transmissió de virus en el xenotrasplantament a causa de l'escassetat d'òrgans trasplantats i a l'escassa supervivència dels receptors. Els pacients més ben estudiats van ser dos a Pittsburgh que van rebre fetges de babuins i que van sobreviure 26 i 71 dies, respectivament. Van morir per infeccions habituals en els pacients immunodeprimits, tot i que en ambdós casos es va demostrar serològicament infecció per *spumavirus* simià<sup>7</sup>. A causa del nombre superior de trasplantaments procedents de porcs, tant de teixit neural en la malaltia de Parkinson com d'illots pancreàtics per al tractament de la diabetis, s'ha pogut extreure més informació quant a possible xeno-zoonosi. Es va confirmar seroconversió enfront del virus de la influència del porc en 10 pacients estudiats (100%) i en la meitat (50%) es va comprovar seroconversió en front del parvovirus porcí (en un dels quals la infecció va ser simptomàtica) i en front d'altres virus porcins<sup>8</sup>. És difícil extreure conclusions, perquè els estudis serològics no discriminen entre els virus porcins i els seus homòlegs humans, a excepció dels parvovirus (els porcins no reaccionen amb els seus homòlegs humans). D'altra banda, s'ha demostrat *in vitro* que retrovirus endògens porcins (PERV) poden infectar cèl·lules humanes<sup>9,10</sup> i, a més, poden sintetitzar pèptids immunosupressors que inhibeixen la proliferació de limfòcits humans<sup>11</sup>. No obstant això, no s'ha demostrat transmissió de PERV en receptors de xenoempelts porcins<sup>12,13</sup> ni en pacients amb connexió extracorpòria amb porcs<sup>14</sup>. Per tal de disminuir al màxim el risc de transmissió de xeno-zoonosi, diversos grups d'investigadors han proposat prevenir les infeccions en els animals donants mitjançant la cria de porcs en una atmosfera lliure de patògens. Per a aconseguir-ho, es precisarien instal·lacions controlades i tancades, exàmens periòdics exhaustius i de vigilància que permetin detectar certs microorganismes, i així es podrien excloure els animals infectats com a donants (taula IV). Amb aquestes mesures s'exclouen aproximadament entre un 16% i un 52% dels potencials donants<sup>15</sup>. Malgrat això, s'ha demostrat que alguns PERV es troben integrats en el genoma del porc i, per tant, es transmeten amb el material genètic als seus descendents, fent que aquestes mesures d'asèpsia no siguin suficients<sup>9,16</sup>. Tot i que el xenotrasplantament obre perspectives esperançadores per a un bon nombre de pacients que actualment moren en llista d'espera d'un allotrasplantament, no s'ha de minimitzar el risc de xeno-zoonosi, que podria suposar un greu problema no només per al receptor, sinó també per a la resta de la població<sup>17</sup>. Davant d'aquestes inquietuds, diversos governs europeus (entre ells Espanya) i el nordamericà recomanen estudis de trasplantaments d'òrgans de porcs a primats amb supervivències perllongades per a determinar els comportaments dels diferents microorganismes exposats, prèvia-

ment a estudis amb humans<sup>18,19</sup> (taula V). Actualment, s'estan desenvolupant diversos estudis experimentals amb trasplantaments d'òrgans de porcs transgènics a primats amb supervivències superiors a un mes<sup>20</sup>. Fins que no es disposi de suficient informació, hem de ser cauts pel bé dels pacients trasplantats i de la població general.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Dunning JJ, White JG, Walwork J. The rationale for xenotransplantation as a solution to the donor organ shortage. *Path Biol* 1994; 42: 231-235.
- Reermsma K, Mc Cracken BH, Schlegel JU. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 1964; 160: 384-410.
- Michaels MG, Simmons RL. Xenotransplant-associated zoonoses. *Transplantation* 1994; 57: 1-7.
- Brown DWG. Threat to humans from virus infections of non-human primates. *Rev Med Virol* 1997; 7: 239-246.
- Dorling A, Riesbeck K, Warrens A, Lechler R. Clinical xenotransplantation of solid organs. *Lancet* 1997; 349: 867-871.
- Fishman JA. Xenosis and xenotransplantation: addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney Int* 1997; 51: 41-45.
- Starzl TE, Fung J, Tzakis. Prospects of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 1082-1088.
- Butler D. Briefing xenotransplantation. *Nature* 1998; 391: 310-319.
- Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature* 1997; 3: 282-286.
- Martin U, Kiessig V, Blusch JH, Hayenich A, Von der Helm K, Herden T et al. Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet* 1998; 352: 692-694.
- Tacke SJ, Kurth R, Denner J. Porcine endogenous retroviruses inhibit human immune cell function: risk for xenotransplantation?. *Virology* 2000; 268: 87-93.
- Heneine W, Tibell A, Switzer WM, Sandstrom P, Vazquez G, Mathews A et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet* 1998; 352: 695-699.
- Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM et al. Search for cross species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236-1241.
- Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, Weiss RA, McClure MO, Rydberg L et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 1998; 352: 699-701.
- Michaels MG, McMichael JP, Brasky K, Kotler S, Peters RL, Starzl TE et al. Screened donors for xenotransplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1462-1465.
- LeLissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1997; 386: 681-682.
- Bach FH, Fishman JA, Daniels N, Promos J, Anderson B, Carpenter CB et al. Uncertainty in xenotransplantation individual benefit versus collective risk. *Nature Med* 1998; 4: 141-144.
- Lumbreras C, Mañez R. Xeno-zoonosis: Infecciones asociadas al xenotrasplante. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16: 211-213.
- Moreno Izarra J, Torre-Cisneros J. Complicaciones infecciosas del receptor de un xenotrasplante de origen porcino. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 384-391.
- Zaidi A, Schmoekel M, Bhatti F, Waterworth P, Tolan M, Cozzi E, et al. Life-supporting pig-to primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998; 65: 1584-1590.

## INFECCIONS I XENOTRASPLANTAMENT

El risc d'infecció en el xenotrasplantament es relaciona amb els factors següents: el paper de l'òrgan trasplantat com a vector, la utilització d'una immunosupressió més intensa que la que es fa en l'al·lotrasplantament i el concurs de nous patògens que provoquen síndromes clíniques no

descrites de les quals no es tenen proves diagnòstiques. Encara que els animals poden patir infeccions bacterianes, fúngiques i parasitàries, les més perilloses, en cas que es transmetin a l'home, són les produïdes per virus. Tot i així, es disposa de poques dades sobre la transmissió d'infeccions víriques en el xenotrasplantament, a causa de l'escàs nombre d'òrgans trasplantats i de la curta supervivència de l'empelt. En pacients receptors de teixit neural o d'illots pancreàtics procedents de porc, s'ha documentat seroconversió en front del virus influença de porc i en front del parvovirus porcí. Per a disminuir el risc de transmissió de xeno-zoonosi s'han proposat diverses mesures: animals nascuts en captivitat, cria en atmosfera lliure de gèrmens, exàmens exhaustius (inclosa la necròpsia dels animals morts), evitar la utilització d'antimicrobians i vigilància de les persones que tenen cura dels animals. Actualment s'estan desenvolupant estudis en trasplantament d'òrgans procedents de porcs transgènics a primats, amb supervivències superiors a un mes. Fins que no es disposi d'informació suficient, s'ha d'actuar amb cautela.

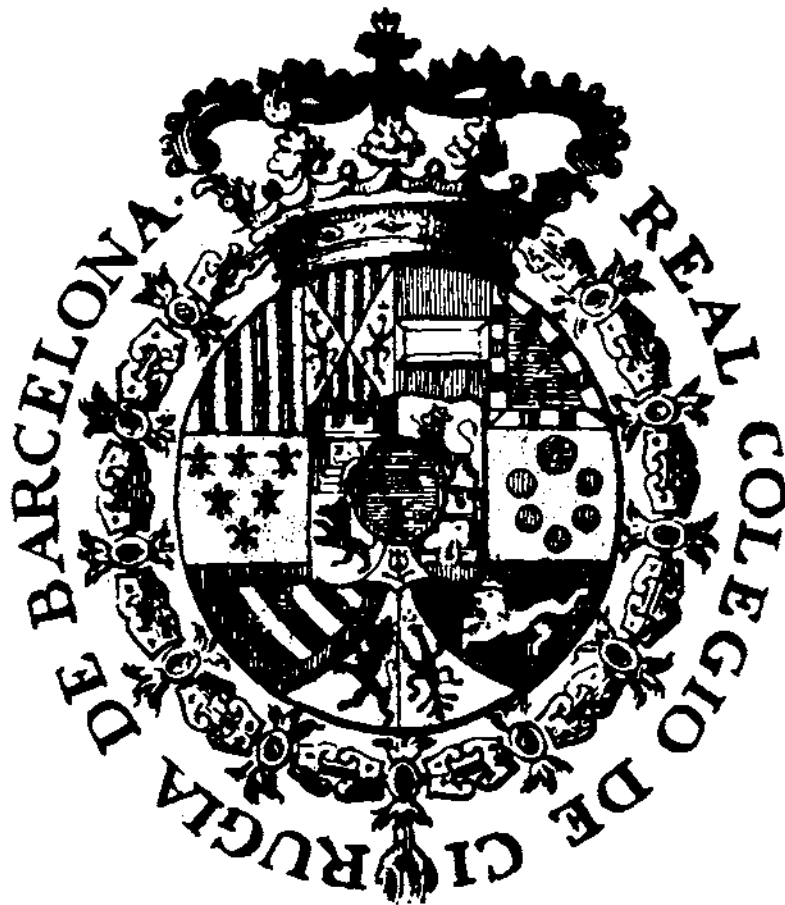
## INFECCIONES Y XENOTRASPLANTE

El riesgo de infección en el xenotrasplante se relaciona con los siguientes factores: el papel del órgano trasplantado como vector, la utilización de una inmunosupresión más intensa que la realizada en el alotrasplante y el concurso de nuevos patógenos que provocan síndromes clínicos no descritos de los que se carece de pruebas diagnósticas. Aunque los animales pueden sufrir infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias, las más peligrosas, caso de transmitirse al hombre, son las producidas por virus. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre la transmisión de infecciones víricas en el xenotrasplante, debido al escaso número de órganos trasplantados y a la corta supervivencia del injerto. En pacientes receptores de tejido neural o de islotes pancreáticos procedentes de cerdo, se ha documentado seroconversión frente al virus de la influenza de cerdo y frente al parvovirus porcino. Para disminuir el riesgo de transmisión de xeno-zoonosis se han propuesto diversas medidas: animales nacidos en cautividad, crianza en atmósfera libre de gérmenes, exámenes exhaustivos (incluida la necropsia de los animales fallecidos), evitar la utilización de antimicrobianos y la vigilancia de las personas que cuidan los animales. Actualmente se están desarrollando estudios en trasplante de órganos procedentes de cerdos transgénicos a primates, con supervivencias de éstos superiores a un mes. Hasta que no se disponga de información suficiente, se debe actuar con cautela.

## INFECTIONS AND XENOTRANSPLANTATION

The risk of infection in xenotransplantation is related to the following factors: the role of the transplanted organ as a vector, the use of more intense immunosuppression than that used in allotransplantation, and the appearance of new pathogen that provoke clinical syndromes not previously described and for which diagnostic test are lacking. Although animals can suffer from bacterial, fungal and parasitic infections, the most dangerous -if transmitted to humans- are viral infections. However, due to the small number of transplanted organs and short graft survival, few data are available on the transmission of viral in-

fections in xenotransplantation. In patients receiving neural tissue or islets of Langerhans from pigs, seroconversion to porcine influenza virus and to porcine parvovirus has been described. Several measures have been proposed to reduce the risk of transmission of xenozoonosis, such as the birth of animals in captivity, rearing in a germ-free environment, exhaustive examinations (including necropsy of dead animals), avoiding the use of antimicrobial agents, and surveillance of personnel taking care of the animals. Studies are currently being developed in the transplantation of organs from transgenic pigs to primates with survivals of more than 1 month. Caution should be exercised until sufficient information is available.



## Lliçó inaugural

# LA HIPOTÈRMIA EN CIRURGIA RENAL<sup>a</sup>

José Maria Gil-Vernet Vila<sup>b</sup>

*Excm. Senyor President de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Senyors Acadèmics. Senyores, Senyors*

Permetin-me abans de res que ressalti l'honor que per a mi representa l'ocupar avui aquesta tribuna de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona en la qual, des de fa tants anys, nombrosos i il·lustres col·legues m'han precedit en les paraules inaugurals d'un nou curs acadèmic. Potser m'ha arribat el torn per raons d'antiguitat, el que equival a dir d'anys. Sí, anys, molts ja, dedicats vocacionalment i vitalment a l'exercici de la Medicina i, en particular, de la urologia, dedicació que, com vostès ja saben, vaig heretar de la tutela i el mestratge del meu pare.

Potser per tot això, m'atreveixo, en aquest acte solemne, a trencar una mica el protocol centrant les meves paraules en un tema eminentment quirúrgic i amb un comentari amb imatges que distreguin una mica la inevitable monotonia dels mots. Espero i desitjo que la meua dissertació no sigui una mica fatigosa per als no professionals de la ciència mèdica que avui m'honoren amb la seva presència en aquest hemicicle.

I, dit això, acostem-nos ja a la base i l'arrel del tema escollit per a aquest acte: la utilització de la hipotèrmia en cirurgia renal.

Quan un motor no funciona bé, el mecànic l'atura, sense que el preocupi el temps que emprarà a reparar-lo. Però el cirurgià que repara un ronyó o un cor no pot fer-ho sota la pena de no tornar-los a posar en marxa mai més. La màquina humana no tolera l'aturada. El funcionament d'un organisme és la resultant d'una sàvia combinació: les múltiples reaccions bioquímiques dels teixits han de desenvolupar-se de manera ordenada i exigeixen una constant alimentació d'energia. Quan es produeix una interrupció, el procés de degradació cel·lular no triga a manifestar-se.

Això doncs el cirurgià ha d'operar "en marxa", fet que no planteja dificultats en la cirurgia convencional per a afeccions no complicades, però sí que poden produir-se problemes pel que fa a intervencions complexes. En aquests casos hi ha dues alternatives: una, operar l'òrgan "immobilitzat" per oclusió del seu pericli a la temperatura corporal (*isquèmia calenta*), en la qual compten els minuts, fet que exigeix una intervenció ràpida amb el risc de fracassos; l'altra, operar un òrgan aturat

de forma transitòria durant hores i sense perill de lesió cel·lular, el que s'aconsegueix per mitjà del fred (*hipotèrmia*).

## DEFINICIÓ

En ciències biològiques, s'entén per estat hipotèrmic d'un organisme o d'un òrgan l'estat en què aquest òrgan es troba per sota de la temperatura mitjana normal, però sense arribar a la congelació dels teixits. Per contra, els mètodes criotèrmics (a partir de -40 °C) produeixen necrosi dels teixits per congelació, de vegades amb propòsit terapèutic, com en el cas de la criocirurgia, que s'està utilitzant en diverses especialitats, entre elles l'urologia.

La hipotèrmia estudia la fisiologia relacionada amb estats hipotèrmics, així com les seves tècniques i aplicacions clíniques. La hipotèrmia no significa detenir o aturar el metabolisme, sinó que actua alentint els seus processos bioquímics o les reaccions químiques ordinàries.

## HISTÒRIA

La idea de refredar el cos, o una part, amb una finalitat terapèutica ha sorgit en la ment humana des de l'antiguitat. Civilitzacions ja extingides, com l'assiriocaldea, la romana i la grega van deixar proves evidents d'haver utilitzat temperatures més baixes del normal amb propòsit curatiu. Concretament, els egipcis coneixien ja 2.500 anys abans de Jesucrist l'ús del fred com a tractament de les ferides i de la inflamació. En el transcurs dels segles es va utilitzar la refrigeració com a recurs analgèsic i antiflogístic. És coneguda l'experiència del metge de Napoleó, Larrey, que va poder portar a terme amputacions de cama sense dolor en ferits que havien romàs durant un temps a la neu. L'efecte del fred sobre les diverses estructures anatòmiques i funcions de l'ésser viu va ser tema d'estudi en els laboratoris de fisiologia des de l'origen de la medicina experimental, amb Claude Barnard, que va postular que la cirurgia experimental és bàsica per al progrés de la medicina i que sense ella no hi ha mètode d'investigació, ni medicina ni cirurgia científica.

En medicina contemporània, els primers estudi sistemàtics sobre l'ús de temperatures més baixes del normal es començen a publicar al final de la dècada de 1930, quan Temple Fay,

<sup>a</sup>Discurs pronunciat en la sessió pública inaugural del Curs el dia 28 de gener de 2001

<sup>b</sup>Acadèmic numerari.

## Lliçó inaugural

# LA HIPOTÈRMIA EN CIRURGIA RENAL<sup>a</sup>

José Maria Gil-Vernet Vila<sup>b</sup>

*Excm. Senyor President de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Senyors Acadèmics. Senyores, Senyors*

Permetin-me abans de res que ressalti l'honor que per a mi representa l'ocupar avui aquesta tribuna de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona en la qual, des de fa tants anys, nombrosos i il·lustres col·legues m'han precedit en les paraules inaugurals d'un nou curs acadèmic. Potser m'ha arribat el torn per raons d'antiguitat, el que equival a dir d'anys. Sí, anys, molts ja, dedicats vocacionalment i vitalment a l'exercici de la Medicina i, en particular, de la urologia, dedicació que, com vostès ja saben, vaig heretar de la tutela i el mestratge del meu pare.

Potser per tot això, m'atreveixo, en aquest acte solemne, a trencar una mica el protocol centrant les meves paraules en un tema eminentment quirúrgic i amb un comentari amb imatges que distreguin una mica la inevitable monotonia dels mots. Espero i desitjo que la meua dissertació no sigui una mica fatigosa per als no professionals de la ciència mèdica que avui m'honoren amb la seva presència en aquest hemicicle.

I, dit això, acostem-nos ja a la base i l'arrel del tema escollit per a aquest acte: la utilització de la hipotèrmia en cirurgia renal.

Quan un motor no funciona bé, el mecànic l'atura, sense que el preocupi el temps que emprarà a reparar-lo. Però el cirurgià que repara un ronyó o un cor no pot fer-ho sota la pena de no tornar-los a posar en marxa mai més. La màquina humana no tolera l'aturada. El funcionament d'un organisme és la resultant d'una sàvia combinació: les múltiples reaccions bioquímiques dels teixits han de desenvolupar-se de manera ordenada i exigeixen una constant alimentació d'energia. Quan es produeix una interrupció, el procés de degradació cel·lular no triga a manifestar-se.

Això doncs el cirurgià ha d'operar "en marxa", fet que no planteja dificultats en la cirurgia convencional per a afeccions no complicades, però sí que poden produir-se problemes pel que fa a intervencions complexes. En aquests casos hi ha dues alternatives: una, operar l'òrgan "immobilitzat" per oclusió del seu pedicle a la temperatura corporal (**isquèmia calenta**), en la qual compten els minuts, fet que exigeix una intervenció ràpida amb el risc de fracassos; l'altra, operar un òrgan aturat

de forma transitoria durant hores i sense perill de lesió cel·lular, el que s'aconsegueix per mitjà del fred (**hipotèrmia**).

### DEFINICIÓ

En ciències biològiques, s'entén per estat hipotèrmic d'un organisme o d'un òrgan l'estat en què aquest òrgan es troba per sota de la temperatura mitjana normal, però sense arribar a la congelació dels teixits. Per contra, els mètodes criotèrmics (a partir de -40 °C) produeixen necrosi dels teixits per congelació, de vegades amb propòsit terapèutic, com en el cas de la criocirurgia, que s'està utilitzant en diverses especialitats, entre elles l'urologia.

La hipotèrmia estudia la fisiologia relacionada amb estats hipotèrmics, així com les seves tècniques i aplicacions clíniques. La hipotèrmia no significa detenir o aturar el metabolisme, sinó que actua alentint els seus processos bioquímics o les reaccions químiques ordinàries.

### HISTÒRIA

La idea de refredar el cos, o una part, amb una finalitat terapèutica ha sorgit en la ment humana des de l'antiguitat. Civilitzacions ja extingides, com l'assiriocaldea, la romana i la grega van deixar proves evidents d'haver utilitzat temperatures més baixes del normal amb propòsit curatiu. Concretament, els egipcis coneixien ja 2.500 anys abans de Jesucrist l'ús del fred com a tractament de les ferides i de la inflamació. En el transcurs dels segles es va utilitzar la refrigeració com a recurs analgèsic i antiflogístic. És coneguda l'experiència del metge de Napoleó, Larrey, que va poder portar a terme amputacions de cama sense dolor en ferits que havien romàs durant un temps a la neu. L'efecte del fred sobre les diverses estructures anatòmiques i funcions de l'ésser viu va ser tema d'estudi en els laboratoris de fisiologia des de l'origen de la medicina experimental, amb Claude Barnard, que va postular que la cirurgia experimental és bàsica per al progrés de la medicina i que sense ella no hi ha mètode d'investigació, ni medicina ni cirurgia científica.

En medicina contemporània, els primers estudi sistemàtics sobre l'ús de temperatures més baixes del normal es comencen a publicar al final de la dècada de 1930, quan Temple Fay,

<sup>a</sup>Discurs pronunciat en la sessió pública inaugural del Curs el dia 28 de gener de 2001

<sup>b</sup>Acadèmic numerari.

un neurocirurgià de Filadèlfia, va donar a conèixer les seves observacions sobre la hipotèrmia en el càncer, les septicèmies, els tumors malignes del cervell, el dolor incoercible i en les toxicomanies.

## PERÍODE EXPERIMENTAL

En el ronyó, tant els efectes de la isquèmia com els de la hipotèrmia van ser investigats en el laboratori. Així, Van Slik et al<sup>1</sup> el 1944, varen estudiar els efectes de la isquèmia renal en gossos i varen observar que el pinçament del pedicle durant 6 hores, a la temperatura corporal, provocava un 100 % de mortalitat. Més tard, Steuber et al<sup>2</sup> varen demostrar que la hipotèrmia entre 20 i 25 °C reduïa la mortalitat a un 70 % després de 6 hores d'isquèmia i, si la temperatura es mantenia entre 10 i 14 °C, la mortalitat disminuïa a un 25 %.

Schloerb et al<sup>3</sup> varen observar un 100 % de supervivència en 10 gossos amb un sol ronyó, en els quals el ronyó s'havia mantingut entre 2 i 4 °C durant 8 hores d'isquèmia, tot i que van presentar augments de la creatinina sèrica que es van normalitzar amb posterioritat. Per contra, d'un altre grup de 10 gossos als quals s'havia clampat el pedicle a temperatura de 37 °C durant tres hores, van morir tots.

De forma experimental es van utilitzar diversos tipus d'hipotèrmia: generalitzada, regional i local. La inducció de la hipotèrmia total, o generalitzada, s'aconsegueix de maneres diferents: col·locant tot el cos en un bany gelat, aplicant bosses de gel, o bé amb mantes refrigerades. Quan es refreda tot el cos es pot provocar una fibril·lació ventricular o aturada cardíaca. Les complicacions sistèmiques apareixen a partir dels 32 °C, mentre que el ronyó tolera sense seqüeles els 5 °C. S'ha comprovat que hi ha un marge considerable de temperatures hipotèrmiques els beneficis del qual no poden ser utilitzats en cirurgia renal si es refreda tot el cos. La hipotèrmia general de 30 a 32 °C amb sang refredada no ofereix una preservació segura de la funció renal.

La hipotèrmia regional s'obté practicant un curtcircuit, per mitjà del qual la sang que va a irrigar l'òrgan, o la regió objecte d'hipotèrmia, es fa passar a través d'un serpentí refrigerador (hipotermòstat). El mètode requereix una intervenció addicional, el que fa augmentar la mortalitat i les complicacions. Amb el propòsit d'aconseguir temperatures baixes del ronyó mantenint la resta de l'organisme en estat normotèrmic, d'evitar així les complicacions esmentades, i d'aconseguir mètodes de refrigeració més simples, els treballs experimentals es van orientar cap a la hipotèrmia local per refrigeració superficial. Es van utilitzar diverses tècniques en gossos, als quals prèviament s'havia mobilitzat el ronyó i clos el pedicle. En uns, es va aplicar el gel directament sobre el ronyó; en d'altres, es va col·locar una bossa de plàstic al seu voltant que contenia una solució salina a 1 °C. Amb aquesta última tècnica, per a aconseguir una temperatura de 16 °C en el centre

del ronyó es necessiten 12 minuts, temps que depèn, entre d'altres factors, de la mesura del ronyó.

Mitchell i Woodruff<sup>4</sup> van observar que en els ronyons de be refredats per sota dels 10 °C es produïa una solidificació de la cortical amb infarts perifèrics, degeneració grassa i fibrosi. Aquestes troballes van ser confirmades per Bikeland i els seus col·laboradors<sup>5</sup>, en comprovar que quan la temperatura de la superfície renal baixava per sota dels 5 °C s'originaven lesions histològiques. Van concloure que l'aplicació directa de gel sobre el ronyó resultava perillosa. Tot això concorda amb les nostres observacions clíniques<sup>6</sup> i les de Ward<sup>7</sup>, que van revelar que en estar el ronyó en permanent contacte amb el gel, o submergit en solucions d'entre -1 i 1 °C durant cert temps (possiblement entre 20 i 25 minuts), es produeix una necrosi superficial de la cortical, no sempre reversible. Això significa que un mètode hipotèrmic es pot convertir en criotèrmic amb una diferència de només 4 °C. Durant tota la nostra experiència clínica hem comprovat que el ronyó patològic és més sensible a l'anòxia que el ronyó normal, fet que exigeix diferents temperatures i temps de refrigeració.

## PERÍODE CLÍNIC

L'uròleg noruec Carl Semb<sup>8</sup> va ser el primer a utilitzar en l'home la hipotèrmia local del ronyó per mitjà de refredament superficial. Mobilització i clampament previs, va envoltar el ronyó amb una làmina de plàstic i el va recobrir amb gel estèril. El 1944 va presentar una estadística de 15 casos de nefrectomia parcial en ronyó únic, amb una mitjana d'una hora i mitja d'isquèmia freda, sense evidència de lesió renal permanent. Posteriorment, altres autors han contribuït al progrés de la hipotèrmia presentant alternatives tècniques basades en el refredament de superfície, en què han emprat el mateix procediment que Semb o bé un de semblant o han utilitzat diversos dispositius que posen el ronyó en contacte amb un material de refredament. Aquestes tècniques són complicades i requereixen la reaplicació intermitent del dispositiu. L'ús del gel, les càpsules refrigerades o la irrigació esporàdica del ronyó amb solucions fredes, tal com s'havia anat utilitzant, són de baixa capacitat de preservació. El seu principal inconvenient és el de proporcionar un refredament de tipus lent, poc profund, transitori, no controlable ni regulable i, per tant, resulten mètodes inadequats per a obtenir tots els beneficis que proporcionen les temperatures baixes. Aquestes, en canvi, poden explotar-se al màxim amb les noves tècniques que més endavant exposarem.

La conservació del ronyó és un dels temes que suscita major interès en la medicina i la cirurgia actuals. La hipotèrmia ben establerta produeix un refredament del ronyó que origina una disminució del consum d'oxigen i que aconseguix així una major protecció contra els efectes adversos de l'anòxia durant

la interrupció total de la circulació renal, fet que és de reconeguda utilitat en la cirurgia urològica actual.

Quan el ronyó és aïllat de la seva cèl·la i no té una altra aportació sanguínia més que la del pedicle, la tolerància al clampament de la seva artèria és ben coneguda clàssicament<sup>9</sup>. Després de 50 minuts d'isquèmia en normotèrmia, el ronyó presenta lesions difícilment reversibles o ja definitives; si es sobrepassen els 90 minuts, la necrosi de l'òrgan és inevitable. D'aquí la recomanació de no sobrepassar els 20 minuts de clampament.

Tot i així, hi ha un tipus de cirurgia renal difícil a causa de lesions molt complexes del parènquima, dels vasos o de les vies excretores intrarenals, sobretot en ronyó únic o en lesions bilaterals, que requereixen perllongats temps de clampament del pedicle i en els quals la isquèmia no es mesura en minuts sinó en hores. En aquestes circumstàncies, la conservació de l'òrgan, és a dir, la preservació de la funció renal, constitueix l'aspecte més important per al cirurgià, per la transcendència que té en el malalt.

La patogènia del fracàs renal postisquèmic sembla consistir en l'edema cel·lular i l'acumulació de calci i de radicals lliures d'oxigen. L'arrel del problema és la hipòxia que pateix el ronyó isquèmic que s'acompanya d'una progressiva caiguda del pH intrarenal, fet que pot jugar un important paper en les seves alteracions estructurals i funcionals. La hipòxia condueix a un edema cel·lular que condiona el trencament dels lisosomes, fet que, junt a l'acidosi, provoca l'alliberament dels seus enzims i augmenta així la lesió cel·lular. En unes altres paraules, el fet fonamental en la isquèmia renal és l'edema de les cèl·lules endotelials dels capil·lars a causa de l'anòxia, atès que aquestes cèl·lules inflades obstrueixen la llum del capil·lar i, d'aquesta manera, atrapen els eritròcits en el moment de deixar anar el clamp (moment en què es restableix la macrocirculació), fet pel qual el dany isquèmic es perpetua<sup>10</sup>.

En clínica, per fer front a aquest problema, s'han utilitzat dos grups de procediments:

- a) de manteniment metabòlic.
- b) d'inhibició metabòlica.

Amb els procediments de **manteniment metabòlic** es pretén conservar l'òrgan en una situació pròxima a la fisiològica, és a dir, a 37 °C, connectat a una màquina de perfusió continua de líquids que transporten oxigen i situat en càmeres hiperbàriques. Aquests procediments no han aconseguit resultats comparables a la hipotèrmia local i han estat abandonats.

Els procediments d'**inhibició metabòlica** pretenen reduir el metabolisme cel·lular i disminuir així les necessitats d'oxigen. Diversos agents farmacològics augmenten la tolerància del ronyó a la isquèmia en normotèrmia i redueixen el dany isquèmic (estabilitzadors de la membrana cel·lular, precursors nucleòtids o inhibidors metabòlics). Els enzims antioxidants (catalasa, glutatión peroxidasa i superòxid dismutasa) actuen com a defenses davant de la producció de radicals lliures d'o-

xigen durant la isquèmia i després de la reperfusió renal. Altres protectors renals demostrats en estudis experimentals són: inosina, manitol, furosemida, blocadors del calci, glicina, allopurinol, molsidomina, òxid nítric, quinacrina, anticossos monoclonals per a CD11a i CD18, l'activació del receptor del factor de creixement epidèrmic (*epidermal growth factor*, EGFR), la inhibició del factor de necrosi tumoral (TNF) i també del factor activador de fosfolípids plaquetari (PAF).

En la praxi diària, una relativa protecció del ronyó contra la isquèmia en normotèrmia, de **curta duració**, s'aconsegueix per mitjà de l'administració de 400 ml de manitol al 20 % mitja hora abans de cloure l'artèria. Però tot i així, no és prudent mantenir el clampament més enllà dels 20 minuts pel risc de trombosi dels petits vasos o de tubulopatia isquèmica.

La inhibició metabòlica durant **llarg temps** d'isquèmia s'aconsegueix per mitjà de la hipotèrmia, atès que a 20 °C les necessitats d'oxigen es redueixen d'un 85 % i a 10 °C disminueixen d'un 95 %. D'altra banda, la disminució de la temperatura evita o redueix la pèrdua de potassi intracel·lular, si bé es desconeix la causa de tal pèrdua.

Existeixen dos sistemes principals per a produir hipotèrmia: **superficial** i **per perfusió intraarterial**, i tots dos poden utilitzar-se *in situ*, *ex situ* i *ex vivo*. Hi ha un tercer sistema que consisteix en la combinació de tots dos, en el qual, després de la perfusió, es continua la hipotèrmia renal per mitjà del refredament de la superfície del ronyó durant tota l'operació. És el sistema més eficaç i segur i l'utilitzem sistemàticament des del 1965, a partir del primer homotrasplantament renal<sup>11</sup> que, juntament amb A. Caralps, vam a dur a terme a Espanya i també en patologies complexes del parènquima o dels vasos renals.

En la hipotèrmia superficial *in situ*, el ronyó és completament mobilitzat i se'n clou el pedicle. Semb<sup>8</sup> va col·locar al voltant del ronyó (fig. 1) una banda de goma o plàstic a mode de dic i el va recobrir amb granissat de gel estèril. Kerr i els seus col·laboradors<sup>12</sup> utilitzen un tub de Penrose o una bossa de plàstic el fons de la qual se secciona. Per aquesta obertura es passa el ronyó, es tanca un extrem de la bossa al voltant del pedicle i s'omple la bossa amb una solució salina entre 0 °C i -1 °C. La temperatura es controla amb una agulla termoelèctrica situada en el còrtex i es necessiten de 15 a 20 minuts per a aconseguir una temperatura central d'entre 15 i 20 °C (fig. 2). Més simple és la col·locació en cada cara del ronyó d'una bossa de plàstic que contingui solucions fredes que es van renovant. S'han utilitzat càpsules refrigerades com el coil de goma de Wickham<sup>13</sup> que es col·loca en cada cara del ronyó i pel qual circula un líquid refrigerant generat per un termòstat. Amb aquest sistema el refredament a 20 °C s'aconsegueix entre els 7 i els 10 minuts (fig. 3).

Els sistemes de refrigeració superficial no proporcionen una hipotèrmia ràpida, uniforme i sostinguda del ronyó isquèmic. El gel i els aparells de refrigeració destorben el cirurgià, però el seu major inconvenient és que l'òrgan no disminueix de volum



Fig. 1. Tècnica de Semb.

i per això es no facilita la intervenció. Un perill present rau en la possibilitat de trombosi a nivell de la microcirculació renal<sup>59</sup> i un altre risc afegit és la necrosi de la cortical per contacte directe amb el gel, fet ben comprovat tant de forma experimen-

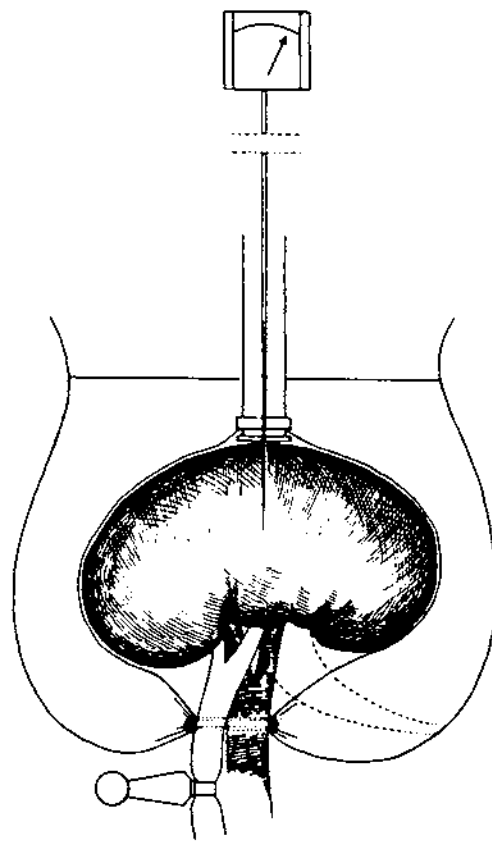


Fig. 2. Tècnica de Kerr.

tal<sup>6</sup> com clínica<sup>19</sup>. Utilitzar la hipotèrmia superficial com a sistema exclusiu ha quedat obsolet a la vista dels excel·lents resultats obtinguts per mitjà de la perfusió intraarterial de solucions intracel·lulars en la conservació d'òrgans per a trasplantament.

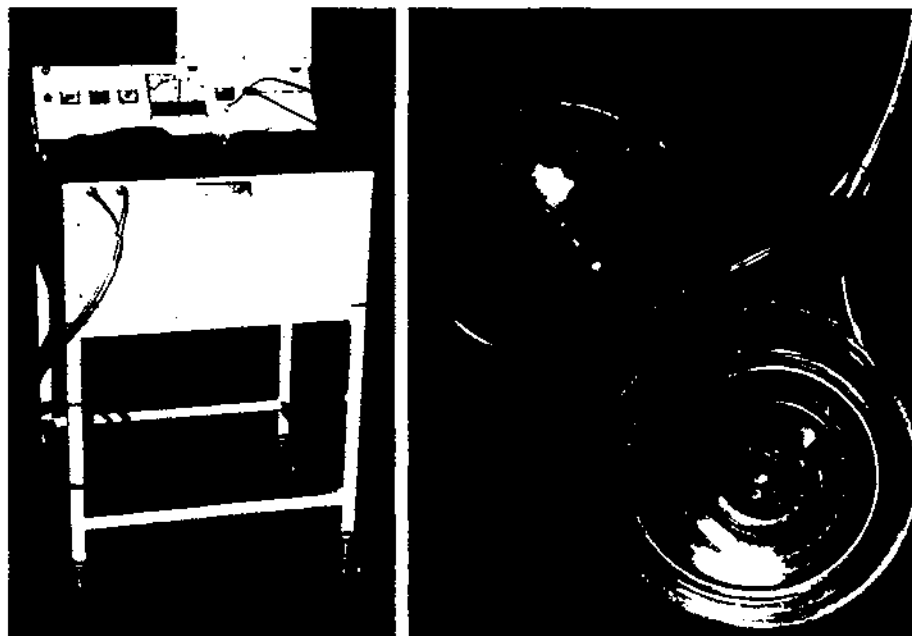


Fig. 3. Tècnica de Wickham.

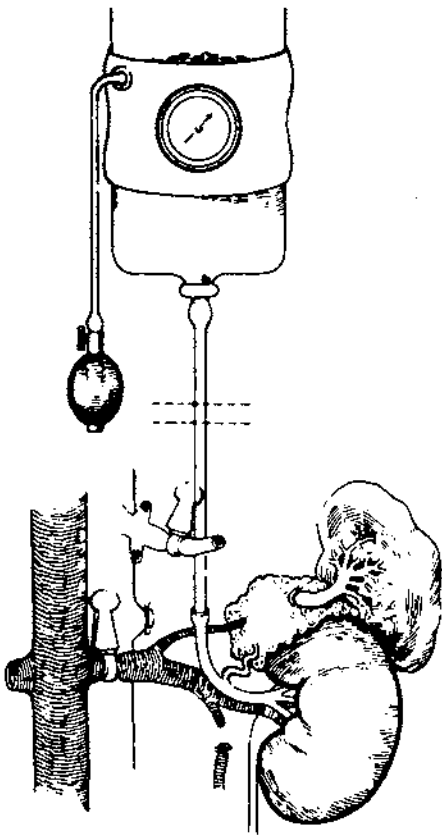


Fig. 4. Tècnica de Gil-Vernet I.

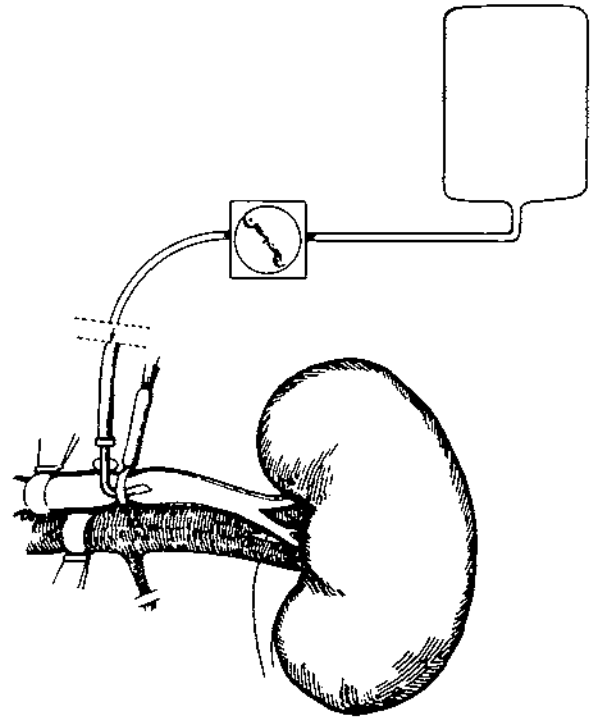


Fig. 5. Tècnica de Gil-Vernet II.

La hipotèrmi a per perfusi3 intrarenal es pot aconseguir a tra-  
vès de l'artèria, de la vena, o de la pelvis renal. La mès efecti-  
va és la perfusi3 intraarterial, que s'obté per mitjà de canula-  
ci3 o per punçió amb agulla (fig. 4, 5 i 6). Aquesta hipotèrmi a

pot ser breu, durant alguns minuts, o contínu a, durant algu-  
nes hores. S'utilitzen dos tipus de soluci3s: una de composi-  
ci3 igual a la del medi extracel·lular (injecci3 de Ringer lactada)  
i una altra la composi3 de la qual és igual a la del medi intra-

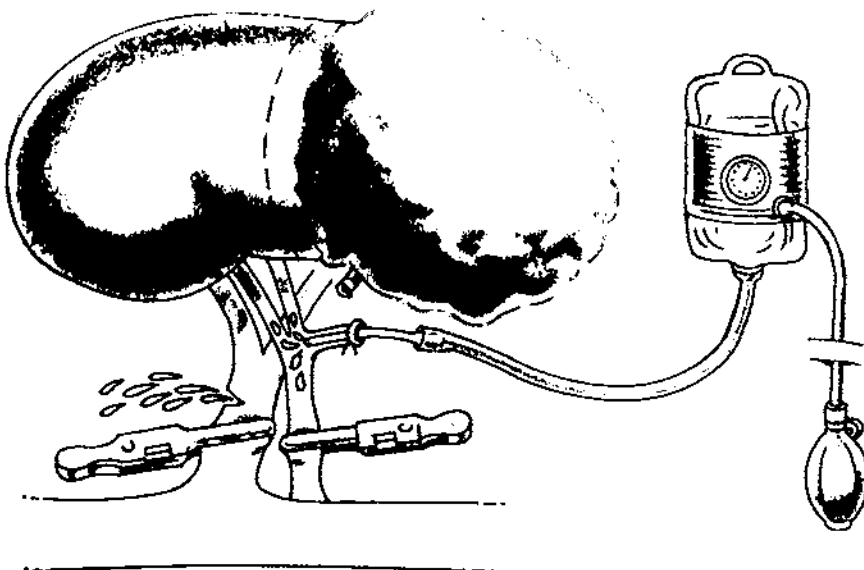


Fig. 6. Tècnica de Gil-Vernet III.

cel·lular (Belzer 1967, Collins 1969, Eurocollins 1980, Universitat de Wisconsin 1988)<sup>15-18</sup>.

En la **perfusió breu ex vivo**, una vegada s'ha extirpat el ronyó per a dur-ne a terme el trasplantament o per a cirurgia extracorpòria, es col·loca en un recipient que conté solució freda i s'introdueix en l'artèria renal una cànula connectada per un tub estèril a un flascó de solució situat a un metre per sobre de l'òrgan, i es perfora amb 400 o 500 ml. El ronyó roman en aquest recipient a 4 o 6 °C, constantment banyat per la mateixa solució que s'utilitza en la perfusió, durant un temps que ja no es compta en minuts sinó en hores, fet pel qual el cirurgià treballarà còmodament assegut i sense sentir-se pressionat pel temps.

En la **perfusió breu in situ**, clampats de forma separada l'artèria, la vena i l'urèter, s'introdueix una agulla o cànula en l'artèria i es practica una petita incisió en la paret de la vena perquè surti el líquid de rentatge intrarenal, i es tanca al final de la perfusió la venotomia. El refredament aconseguït per la perfusió renal es mantindrà regant intermitentment la seva superfície amb sèrum fisiològic a 4 °C, o bé adossant-hi una compresa freda. La hipotèrmia aconseguïda associant els dos sistemes, el de perfusió i el de superfície, bàsicament és el mateix que s'utilitza per a la conservació d'òrgans en trasplantament renal i que, amb variants tècniques, l'apliquem en la cirurgia *in situ*, *ex situ* i *ex vivo*. La resultant és que el cirurgià disposa de temps pràcticament il·limitat per a reparar l'òrgan, és a dir, el temps de preservació que proporcionen els actuals perfusats.

## PERFUSATS

La perfusió breu amb líquid **extracel·lular**, que es va utilitzar fins al 1969, no millora la conservació obtinguda mitjançant la simple hipotèrmia superficial, a causa del fet que la membrana cel·lular, en condicions d'hipòxia, es comporta com una membrana inert i aleshores deixen d'actuar les bombes de sodi i potassi. La perfusió amb líquid extracel·lular suposa un pèrdua important de potassi i un guany de sodi i d'aigua per part de la cèl·lula. Aquests canvis se succeeixen també quan el ronyó és perfós amb sèrum fisiològic. Les conseqüències morfològiques són la degeneració hidròpica amb edema cel·lular que produeix un gran augment de la resistència intrarenal, fet sovint atribuït erròniament a un vasoespasme<sup>19</sup>.

Collins i els seus col·laboradors van estudiar la perfusió amb líquid a 4°C, la composició iònica de la qual era igual a la del medi **intracel·lular**, afegint glucosa i heparina, fet amb el qual va aconseguir una conservació experimental de fins a 30 hores<sup>16</sup>. En el transcurs de les últimes dècades han estat modificades aquestes solucions intracel·lulars i s'ha obtingut una millor preservació i temps més llargs de conservació, per a assolir les 58-60 hores amb l'Eurocollins i les 75 hores amb la solució de Wisconsin (aquesta última sembla millorar la pre-

servació d'òrgans sòlids, de metabolisme més complex, com el pàncrees i el fetge)<sup>20,21</sup>.

La perfusió continua es duu a terme per mitjà d'una màquina que sol fer una perfusió pulsativa, imitant la perfusió fisiològica generada pel cor. Com a solucions perfusores, s'han emprat sang i líquids de composició extracel·lular o intracel·lular modificats, sense que s'hagi pogut utilitzar el líquid de Collins perquè precipita amb el temps i el fred. Amb els mètodes de perfusió continua no es millora la perfusió breu obtinguda amb el líquid de Collins, i és un gran destorb per al cirurgià en el transcurs de la cirurgia renal extracorpòria. Per definició, aquest sistema no és aplicable en cirurgia reparadora de les branques de l'artèria renal *ex vivo*.

L'enorme experiència obtinguda en l'al·lotrasplantament i en l'autotrasplantament, ens ha demostrat de manera inequívoca que el millor mètode per a conservar el ronyó és el de la hipotèrmia per perfusió intraarterial breu amb líquids de composició intracel·lular a 4 °C combinat amb la hipotèrmia de superfície. És el mètode més simple i eficaç, més segur i menys costós. Ara bé, el problema que es planteja és com aplicar aquests principis teòrics a la cirurgia del ronyó *in situ*, *ex situ* i *ex vivo* sense que dificultin l'acció del cirurgià i no causin iatrogènia com a conseqüència de la punció de l'artèria o del traumatisme de la paret arterial provocat pel clamp.

## EVOLUCIÓ DE LA HIPOTÈRMIA EN LA CIRURGIA RENAL

L'aplicació clínica de la hipotèrmia a la cirurgia del ronyó patològic ha evolucionat en el transcurs d'aquestes últimes dècades amb el desenvolupament de noves tècniques. Així Marberger<sup>24</sup> resumeix el progrés evolutiu de la utilització de la hipotèrmia en cirurgia urològica en dos períodes: abans i després de l'aparició dels perfusats.

El primer període correspon a la utilització de la hipotèrmia superficial. Es va iniciar amb Semb que va descobrir el ronyó amb gel; Kerr (fig. 2) col·loca una bossa de plàstic al voltant del ronyó i l'omple de solució salina a -1 °C i la tècnica dels coils de Wickham (fig. 3).

El segon període es caracteritza per perfusió intraarterial a 4°C seguit de la refrigeració superficial. Són les tècniques que descrivim<sup>14,22,28,29</sup> en anys successius (figs. 4 i 5), actualment completades amb dos nous procediments (fig. 6 i 13) menys invasius per a l'artèria renal i adaptades al tipus de patologia de l'òrgan i sense que dificultin l'acció del cirurgià.

## HIPOTÈRMIA IN SITU. TÈCNICA I INDICACIONS

S'ha d'entendre per hipotèrmia *in situ* el refredament del ronyó dins de la fossa lumbar.

En l'abordatge del ronyó preferim la via lumbar posterolateral amb ressecció de la 12a costella, molt a prop de la seva arti-

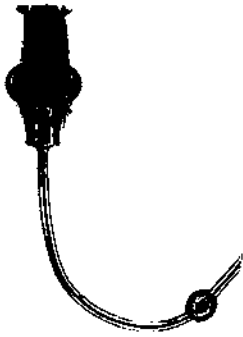


Fig. 7. Agulla corba de bisell curt proveïda d'un topall a 4 mm de la punta per a la perfusió in situ.

culació, perquè és la més curta, la més directa, la menys traumàtica i la que millor exposa els vasos renals, en particular les seves branques de bifurcació. A més, té l'avantatge de ser una via retroperitoneal que permet utilitzar lupes o el microscopi operatori. El ronyó serà alliberat dels seus mitjans de fixació i àmpliament mobilitzat. L'artèria i la vena renal o les venes supernumeràries seran individualitzades, així com l'urèter. Les maniobres de dissecció del pedicle han de ser extremament suaus per a evitar el vasoespasme. La infiltració amb papaverina o novocaina del simpàtic periarterial col·laboren a aconseguir-ho. L'adventícia arterial ha de ser respectada per a no lesionar els *vasa vasorum* de l'artèria renal.

La tècnica per a la perfusió intraarterial té variants depenent del tipus d'intervenció, segons la qual podrà utilitzar-se una agulla o una cànula<sup>22</sup>. La punció directa amb agulla corrent no és desitjable atès que la seva punta pot lesionar l'endoarteri de la paret oposada, i tampoc no és fàcil ja que a la més lleu falta de cura l'agulla surt de l'artèria o en perfora l'altra cara.

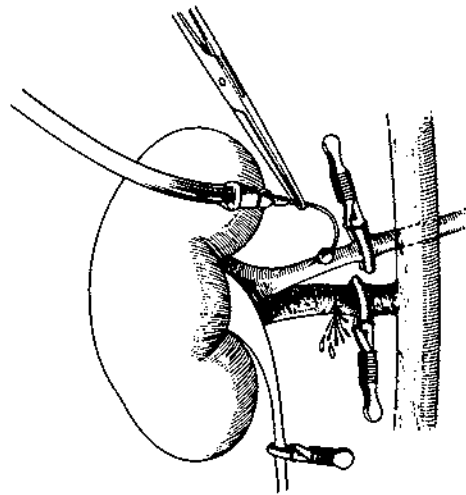


Fig. 9. Col·locació d'un clamp en l'artèria i un altre en la vena (en aquesta s'ha practicat una incisió per la qual drena la solució perfosa).

Per a evitar-ho, hem ideat una agulla corba de bisell molt curt i proveïda d'un topall en forma de bola a 4 mm de la punta (fig. 7). En estat de repleció, es fa una punció a l'artèria i l'agulla penetra tangencialment a la seva llum (fig. 8). Una vegada comprovat que l'agulla està en posició correcta, es col·loca un clamp en l'artèria, per sota de l'agulla, i un altre en la vena, a la qual s'haurà practicat una petita incisió en el seu límit lateral, en el costat dret, o que s'haurà seccionat a nivell de la desembocadura de la vena gonàdica, en el costat esquerre, que és per on sortirà el líquid de rentatge (fig. 9). Si hi ha una vena supernumerària, se seccionarà (fig. 10) i servirà per a la sortida del líquid de Collins. Els petits clamps de bulldog són preferibles perquè traumatitzen menys que altres clamps vasculars com ara el clamp de Satinsky. A vegades és preferible col·lo-

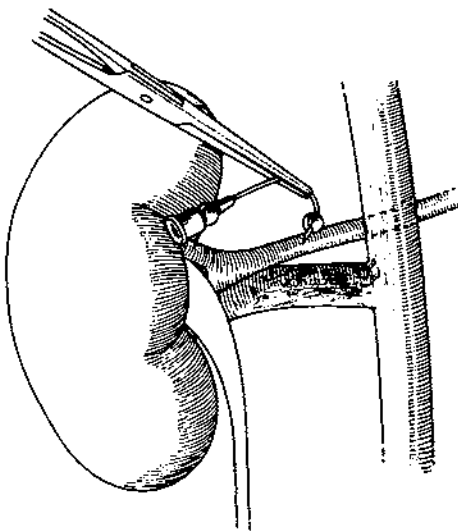


Fig. 8. Punció de l'artèria en estat de repleció i en sentit tangencial a la seva llum.

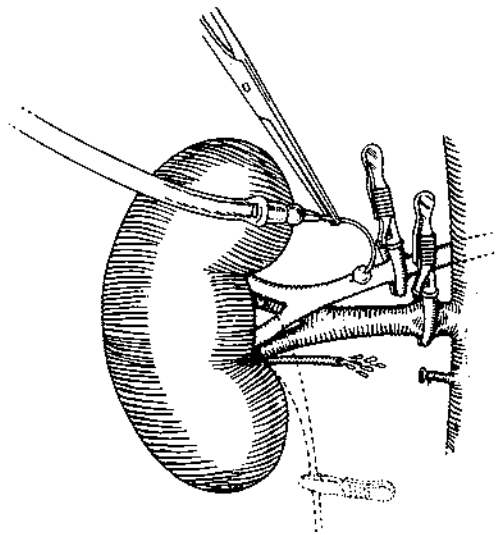


Fig. 10. Les venes supernumeràries s'utilitzen per a la sortida del líquid de rentatge.

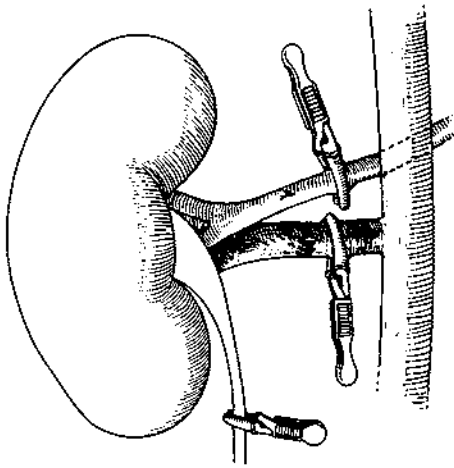


Fig. 11. En finalitzar la hipotèrmia per perfusió intraarterial breu, la venotomia és suturada.

car dos clamps bulldog tous que no pas un de dur, ja que en alguns casos l'arteria estarà clampada durant una o més hores i podrien danyar-se els vasa vasorum o la íntima, donant lloc a trombosi o estenosi. D'aquí que sigui aconsellable, en el transcurs d'una llarga operació, desplaçar els clamps al llarg del vas. Per a Gittes és de primordial importància tant la prevenció de les lesions isquèmiques com també evitar lesions accidentals de les parets vasculars<sup>23</sup>.

La perfusió *in situ* exigeix la màxima concentració per part del cirurgià durant el pas dels 400 ml de perfusat, atès que a la més lleu manca de cura l'agulla surt de l'arteria o en danya la cara oposada. El líquid del rentatge renal surt per la venotomia que se sutura al terme de la perfusió (fig. 11). Cal que esti-

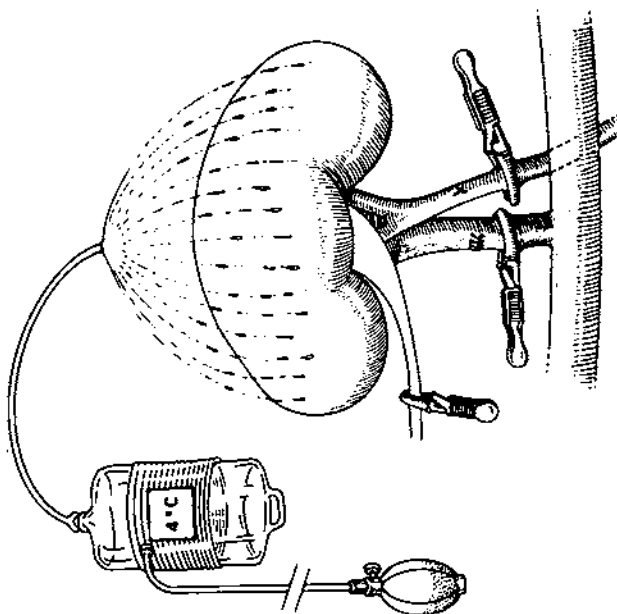


Fig. 12. La hipotèrmia per perfusió es combina amb la hipotèrmia de superfície per mitjà del rec del perímetre renal amb sèrum fisiològic a 4 °C.

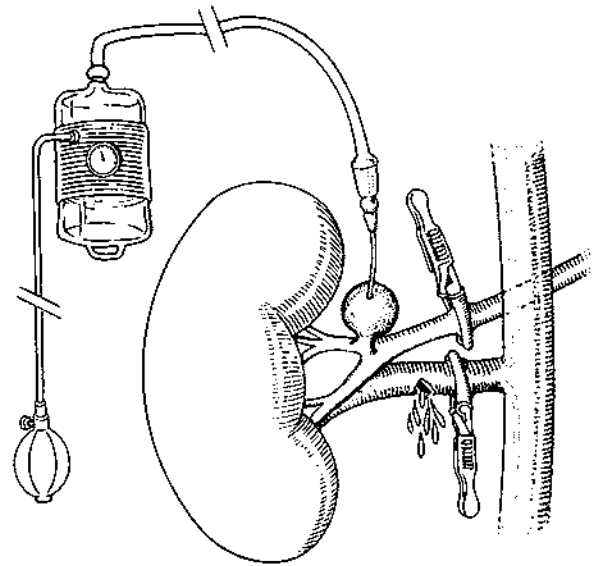


Fig. 13. Tècnica personal de perfusió intraarterial: punció i perfusió intracavitària rismàtica.

guem segurs que no hi hagi venes anòmales que, de passar desapercebudes, constituïrien un seriós perill pel pas del líquid de Collins, amb el seu elevat contingut de potassi, a la circulació sistèmica. Al final de la perfusió, el ronyó està pàl·lid, ha

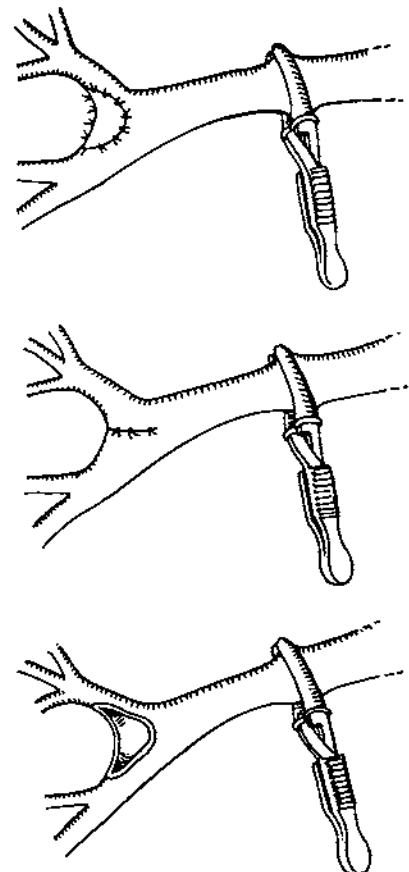


Fig. 14. Ressecció de l'aneurisme i angioplastia *in situ*.

disminuït la seva mesura i ha estat refredat de manera uniforme. En aquest moment el ronyó està buit de sang, els sinus es presenta menys profund i és més fàcil l'exploració de l'arbre vascular intrarenal. Aquesta hipotèrmia es mantindrà mitjançant refrigeració externa intermitent, regant-lo amb sèrum fisiològic a 4 °C (fig. 12). Una compresa que contingui en el seu interior un granissat de gel estèril se situa entre el ronyó i la paret abdominal del malalt, per a evitar així l'escalfament de l'esmentat òrgan.

#### NOVES VARIANTES TÈCNiques DE LA PERFUSIÓ BREU

La punció de l'artèria comporta un risc addicional mínim quan es prenen les precaucions ressenyades. Però, tot i així, en bastants casos es pot evitar i fins i tot aconseguir que la perfusió sigui més simple i no invasiva, el que hem aconseguit últimament en la cirurgia dels aneurismes i dels tumors renals. En el primer supòsit fem la punció directament en l'aneurisme, tant si està situat en el tronc com en les branques de bifurcació (fig. 13). També en cirurgia conservadora dels tumors renal que requereixen hipotèrmia es pot evitar la punció. La tècnica que preconitzem consisteix a identificar les branques de la bifurcació de l'artèria i cloure per mitjà d'un petit clamp una de les branques que suposadament irriguen l'àrea tumoral. Després d'uns minuts, la zona isquèmica queda delimitada i, quan tenim la certesa que la identificació vascular ha estat correcta, es col·loca un clamp en el tronc arterial, se secciona la branca que va ser prèviament identificada, se la intuba amb una cànula apropiada al seu calibre i a través seu es perfora el ronyó (fig. 15, A, B i C). És una perfusió supraseductiva.

Les indicacions més freqüents es troben a la cirurgia conservadora del càncer renal bilateral i de ronyó únic, per a evitar la diàlisi i, fins i tot, encara que pugui ser discutible, en presència d'un ronyó colateral sa, sempre que l'exèresi sigui oncològicament correcta. Hi ha tres tipus de cirurgia conservadora: l'enucleació simple, en la qual es respecta al màxim el parènquima veï a la pseudocàpsula tumoral, d'indicació excepcional pel risc de recidiva local; la resecció-enucleació en la qual el tumor és extret amb un marge de 3-4 mil·límetres de parènquima renal sa contornejant-lo i, per últim, la nefrectomia parcial, que inclou en la resecció un bon marge de parènquima renal sa, no menor de 2 cm. Les dues primeres tècniques, per la seva senzillesa i qualsevol que sigui la topografia del tumor, no requereixen situar el ronyó en hipotèrmia, atès que el clampatge de l'artèria és inferior a 20 minuts i en tal cas es pot evitar el fracàs renal agut amb l'administració de 400 ml de manitol al 20 % mitja hora abans del clampatge, per a provocar la diuresi osmòtica.

La nefrectomia parcial, fàcil quan el tumor està situat en un dels pols, planteja problemes tècnics si es fixa en el terç mitjà. També es produeixen dificultats en els grans tumors que ocupen el sinus renal i la regió hilar. Els dos casos exigeixen dur a terme l'heminefrectomia o l'exèresi de dos terços de l'òrgan, fet que requerirà llargs períodes d'isquèmia amb la finalitat d'identificar i preservar curosament la vascularització del terç del ronyó restant i de la seva via excretora. Gràcies a la hipotèrmia per perfusió, la nefrectomia parcial *in situ* és sempre possible (fig. 15), i figuren en la nostra casuística l'extracció de tumors de fins a 15 cm de diàmetre i 524 grams de pes. No hi ha, per tant, contraindicacions a aquesta cirurgia pel que fa referència a les característiques topogràfiques o volumètriques del tumor (fins i tot, en el cas dels que ocupen el sinus), ni al

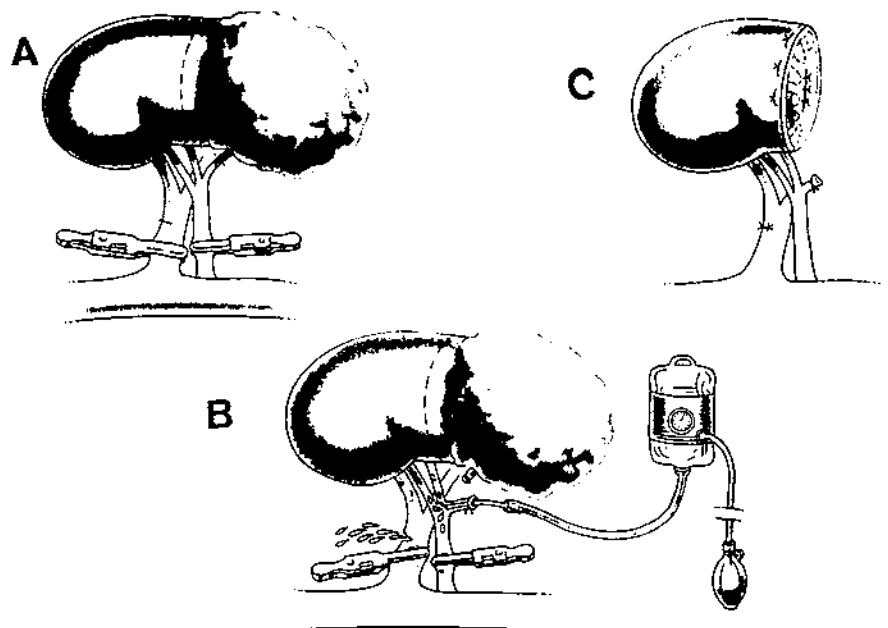


Fig. 15. Tècnica personal de perfusió intraarterial en la cirurgia conservadora del tumor renal. A) Identificació de la branca arterial que irriga el tumor. B) Secció i canulació retrògrada de l'esmentada artèria per a perfondre la resta del parènquima renal a conservar. C) Heminefrectomia duta a terme sota hipotèrmia *in situ*.

mal estat vascular ni a la insuficiència renal del pacient. Hem comprovat reiteradament que, per mitja de lumbotomia toracolumbar posterolateral extraperitoneal i extrapleural, és realitzable de forma fàcil i còmoda qualsevol tipus de cirurgia conservadora en matèria de càncer renal.

Avui dia, la **cirurgia vascular del ronyó** ja no es limita al tronc de l'artèria, sinó que s'ha extès a les seves branques de divisió, artèries prepièlica i retropièlica i també a les branques intrarenals, com són les artèries interlobars. La topografia i la patologia de les lesions poden requerir tàctiques i tècniques quirúrgiques diferents<sup>24</sup>. El 81 % de les displàsies, fistules o malformacions arteriovenoses, i en particular els aneurismes, han estat resoltes en la nostra experiència per mitjà de lumbotomia, cirurgia *in situ* i hipotèrmia per perfusió. És per això que la reparació d'aquestes lesions es duu a terme amb bona exposició, sense límit de temps i utilitzant les tècniques més refinades de la microcirurgia, sense necessitat de recórrer a la cirurgia de banc, sempre més agressiva i que requereix un major temps operatori. Les **microangioplasties** de les artèries renals perifèriques són possibles gràcies al fet que el ronyó està buit després de la perfusió i que el volum renal disminueix amb la reducció de la turgència tissular, fet que facilita l'accés a les estructures intrarenals en un camp operatori sec i net.

En la cirurgia de l'estenosi del tronc de l'artèria renal per mitjà de bypass hepatorenal o aortorenal per via transperitoneal no és necessari ni està indicat cap tipus d'hipotèrmia, sempre que el ronyó no sigui mobilitzat o alliberat de la seva cel·la. Això es deu a la important circulació colateral o perifèrica (desenvolupada com a conseqüència de l'estenosi), que en el transcurs de l'angioplastia mantindrà la perfusió sanguínia suficient per a evitar la tubulopatia isquèmica renal, encara que el temps operatori sigui molt llarg.

Un altre avantatge de la cirurgia *in situ* sobre la cirurgia de banc o *ex vivo*, aplicada en tumors renals o en reparacions vasculars complexes, és que l'urèter no és seccionat. Això és important ja que, si en el transcurs de la intervenció a nivell del sinus renal no pot preservar-se l'aport sanguini que rep la pelvis de les branques de l'artèria renal, no hi haurà perill de fistula urinària per necrosi, gràcies a la irrigació retrògrada que rep de l'urèter, el qual conserva intactes els seus pedicles inferior i mitjà.

En la litiasi coral·lifforme, fins i tot la més complexa, hem utilitzat molt excepcionalment la hipotèrmia (només en dos casos d'un total de 527 coral·lifformes complets operats *in situ*, de la nostra estadística<sup>25,26</sup>). La hipotèrmia resulta òbviamment innecessària quan el coral·lifforme és extret a través de la pieloinfundibulotomia intrasinusal que ja vam descriure el 1965<sup>25</sup> i que té lloc en el 75 % dels casos. En el 25 % restant de litiasi complexa es requereixen petites nefrotomies radials complementàries i aleshores el clampatge de l'artèria no haurà d'excedir dels 6-8 minuts, temps considerat suficient per a extreure el càlcul calicí residual, que va ser prèviament localitzat, i

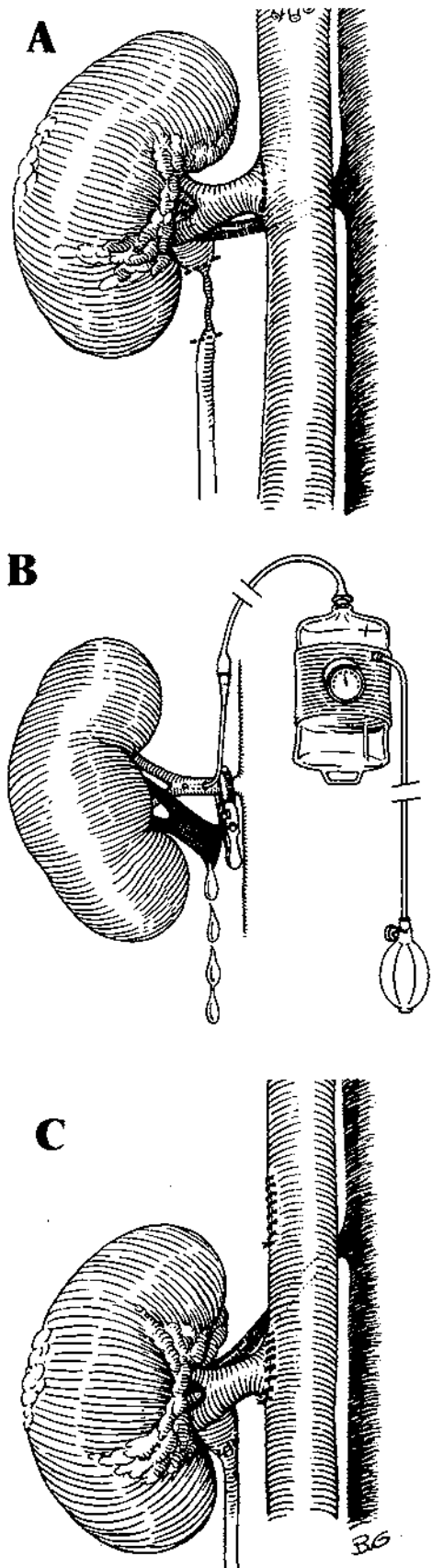


Fig. 16. Hipotèrmia en l'operació de descens de la vena renal dreta. A) Extensa estenosi iatrogènica de la unió preloftèrica. B) Secció de la vena renal amb la seva desembocadura i perfusió intraarterial. C) Anastomosi de la vena renal en una situació més interior de la cava.

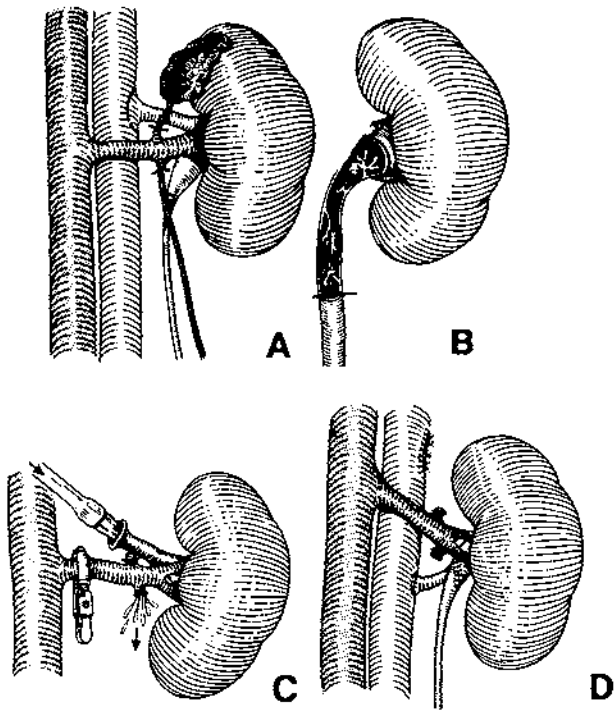


Fig. 17. Hipotèrmi en l'operació de descens de l'arteria renal esquerra. A) Secció de les venes gonàdica i suprarenal inferior, i de l'arteria renal juntament amb el seu òstium aòrtic. B) Múltiples tumors de vies altes. C) Hipotèrmi mitjançant canulació de l'arteria principal. D) Ressecció de l'àrea tumoral i reimplantació de l'òstium renoaòrtic.

tancar amb dos punts la nefrotomia. Si cal practicar altres nefrotomies s'han d'intercalar iguals períodes de temps entre els clampatges. L'administració de manitol preclampatge serà suficient per a evitar la tubulopatia isquèmica.

Extenses lesions obstructives de caràcter iatrogènic que afectaven la via excretora alta són tributàries en el costat dret de descens de la vena renal i en l'esquerre de l'arteria, tècniques que vam descriure el 1978 i el 1982<sup>28,29</sup>. Aquest descens renal permet reparar sense dificultat pèrdues de substància menors de 6 cm de longitud i la hipotèrmi s'aconsegueix per punció de l'arteria en el costat dret i per mitjà de canulació en l'esquerre (figs. 16 i 17).

#### HIPOTÈRMI (EX SITU). TÈCNICA I INDICACIONS

El refredament del ronyó fora de la fossa lumbar defineix aquest tipus d'hipotèrmi. El seu pedicle ha estat seccionat, però no així l'urèter, el qual mantindrà intacta la seva vascularització. Per mitjà d'una incisió pararectal extraperitoneal el ronyó, que roman unit per l'urèter a la bufeta, és exterioritzat i col·locat dins una bossa de plàstic que, a partir d'aquest moment, es convertirà en el "banc" de treball, on es perfondrà per mitjà de canulació de la seva artèria (figs. 18 i 19). En finalitzar la perfusió, l'òrgan romandrà en immersió continua dins de l'esmentada bossa, que contindrà el mateix perfusat i a la qual s'afegirà gel per a mantenir el bany renal a una tempera-

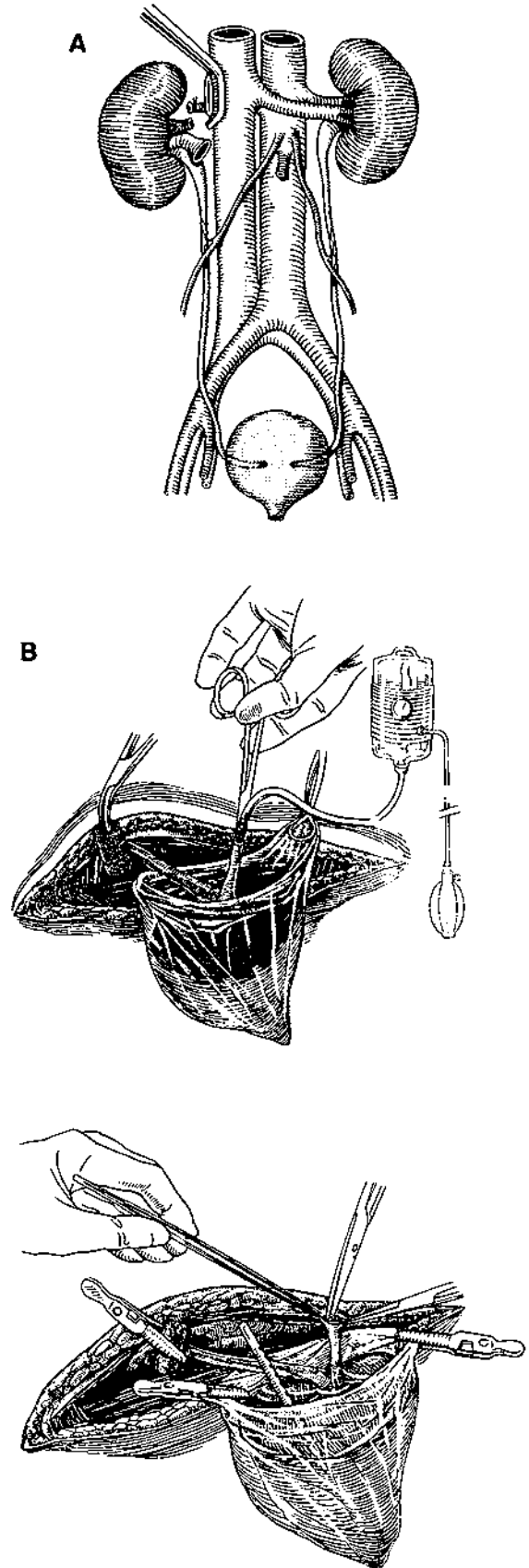


Fig. 18. Cirurgia ex situ. A) Transposició renal dreta per patologia del tronc i de les branques de divisió de l'arteria. B) Ronyó extret, col·locat en una bossa i banyat amb una solució a 4 °C; clamp tou en l'urèter i inici de la perfusió breu intraarterial. C) Reparació dels vasos mentre l'òrgan està en hipotèrmi combinada.

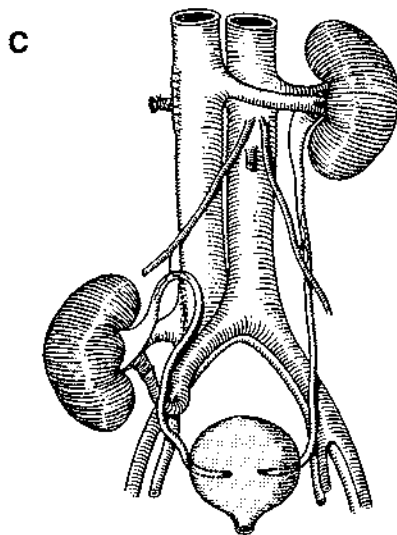
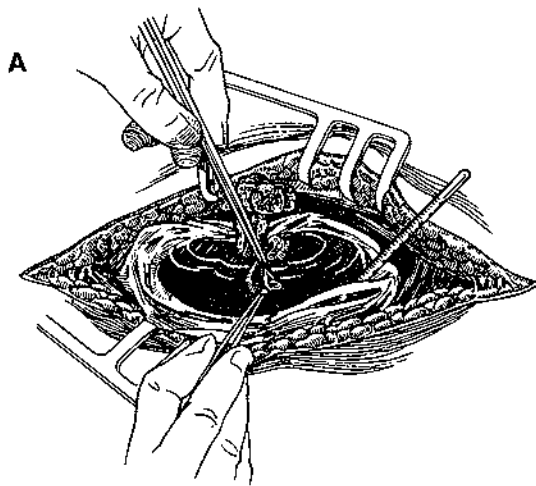


Fig. 19. Cirurgia ex situ. A) Col·locació de la bossa hipotèrmica dins del camp operatori per a evitar estiraments de l'urèter i control de la hipotèrmia amb un termòmetre de mercuri. B) Fotografia operatoria. C) Ronyó autotrasplantat en posició invertida, amb la pelvis en situació anterior i anastomitzat en la vena ilíaca comuna.

tura constant d'entre 4 °C i 6 °C (controlada per un simple termòmetre de mercuri durant tota la intervenció) (fig. 18 C). Aquesta bossa contenidora també es pot col·locar dins de la

fossa ilíaca o pelviana, amb la finalitat de facilitar la reparació de l'òrgan i evitar estiraments de l'urèter (figs. 19, A i B). Un altre detall d'importància consisteix en la col·locació, abans de la perfusió, d'un clamp molt suau i atraumàtic en l'urèter, amb el doble objectiu d'evitar que el perfusat passi a la circulació venosa o que la sang provinent del corrent ureteral envaeixi el ronyó isquèmic després de ser perfós.

Aquest senzill mètode situa el ronyó en condicions de conservació gairebé idèntiques a les de la cirurgia extracorpòria o cirurgia de banc. La hipotèrmia que s'obté és semblant a la del ronyó de cadàver que és emmagatzemat en un recipient preparat per a ser enviat per al seu trasplantament. Dins de la bossa, el ronyó es pot mantenir durant hores, temps sobrat per a la reparació vascular més complexa, i a més es pot utilitzar el microscopi d'operacions<sup>30</sup>. El clamp tou col·locat en l'urèter s'ha de canviar de lloc amb certa freqüència per a evitar lesionar-lo. Aquesta estratègia descrita resta indicacions a la cirurgia ex vivo convencional per dos motius: la seva complexitat inferior i, com que no s'ha de restablir la continuïtat de la via excretora, s'escurça l'operació i s'eviten complicacions de tipus vascular o de fistules a l'urèter. La transposició renal o autotrasplantament està especialment indicada en lesions extenses del tronc de l'artèria renal dreta i de la seva bifurcació, cas en el qual és preferible utilitzar tècniques de reconstrucció arterial directa, que és ideal en cirurgia vascular. Això s'aconsegueix situant el ronyó en la continuïtat de l'altre sistema arterial, és a dir, anastomitzant-lo en terminoterminal amb l'artèria hipogàstrica (fig. 19 C)<sup>24,31</sup>. En cas que aquesta artèria no es pugui utilitzar, es recorre al bypass amb vena safena. En la ressecció d'aneurismes i l'estenosi de branques, la reconstrucció no ofereix grans dificultats, ja que el ronyó, permanentment submergit en la bossa i amb l'hil en la línia de flotació, permetrà al cirurgià fer les anastomosis amb tota precisió i meticulositat, i sense estar pressionat pel temps. Aquesta hipotèrmia ininterrompuda assegura la preservació de la funció renal amb recuperació immediata de la diuresi. Per al tractament d'aquestes mateixes lesions en el ronyó esquerre, és preferible utilitzar l'artèria esplènica i les seves branques per via lumbar retroperitoneal (fig. 20) que vam descriure el 1978<sup>32</sup>.

#### HIPOTÈRMIA EX VIVO. TÈCNiques I INDICACIONS

S'ha d'entendre per cirurgia extracorpòria, o cirurgia ex vivo, la reparació del ronyó fora del cos humà. Seccionats el pedicle vascular i l'urèter, el ronyó és traslladat a una altra taula (banc de treball) i col·locat dins d'un recipient o vas on serà refredat i reparat, per ser finalment autotrasplantat. Aquest banc de treball disposa de microscopi operatori, raigs X, TV, control constant de la hipotèrmia i instrumental de microcirurgia. Dins del recipient, es procedeix a la perfusió breu de 400 ml de solució intracel·lular a 4 °C per mitjà d'una cànula de límits

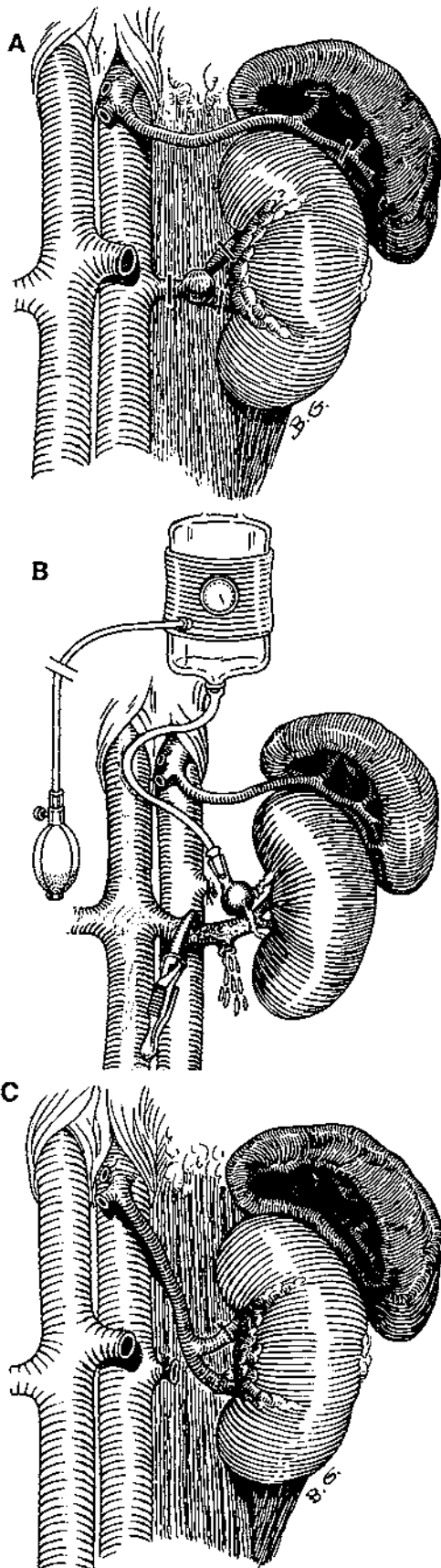


Fig. 20. Cirurgia in situ. A) Displasia del tronc i branques de divisió de l'arteria renal esquerra. Aneurisme en la bifurcació. B) Hipotèrmia per perfusió per mitjà de canulació de l'arteria. C) Substitució per l'arteria esplènica i les seves branques de divisió (via lumbar retroperitoneal).

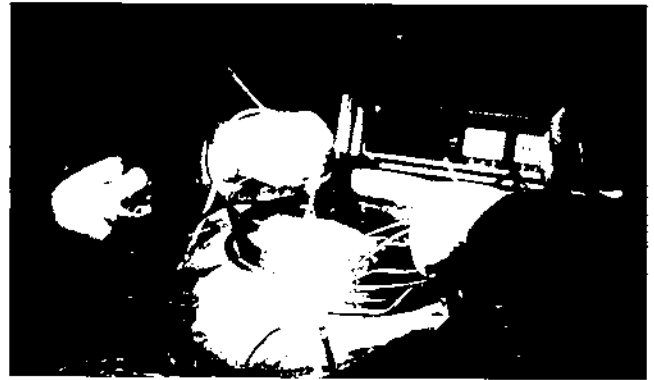


Fig. 21. Banc de treball per a la cirurgia renal extracorpòria. Control continu de la temperatura per mitjà de teletermòmetre amb sistema d'alarma audiovisual.

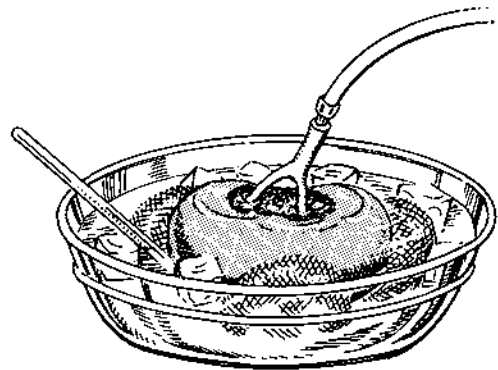


Fig. 22. Banc de treball. Control de la temperatura del bany amb termòmetre de mercuri i immobilització del ronyó per mitjà de compreses envoltades de glaçons de gel.

molt polits i adequada al calibre del vas. En el maneig de petites artèries cal posar molta atenció a la cànula perquè no lesioni la íntima, ja que podria ser causa de trombosi. Per a subjectar la cànula no s'ha de col·locar mai una lligadura al voltant de l'arteria, sinó que s'han d'utilitzar els dits a mode de tripode. Finalitzada la perfusió, el ronyó romandrà dins del recipient que s'acabarà d'omplir amb la mateixa solució intracel·lular i alguns glaçons de gel estèril.

Fa vint anys, quan vam iniciar la cirurgia renal extracorpòria<sup>14</sup>, per al control constant de la temperatura, utilitzàvem un termòmetre electrònic, un parell del qual l'aplicàvem al ronyó i l'altre al líquid ambient. Un doble sistema d'alarma audiovisual ens informava si es sobrepassava la temperatura per sobre o per sota del que s'havia programat (fig. 21). Tot i així, amb els actuals perfusats ho hem simplificat i substituït per un simple termòmetre de mercuri adossat a la paret del recipient (fig. 22). Per a mantenir una temperatura d'entre 4 °C i 7 °C, s'afegeixen o treuen glaçons de gel fisiològic estèril i cada 30-40 minuts s'ha d'afegir perfusat al bany renal. Dins d'aquest recipient, el ronyó és immobilitzat amb compreses o bé es manté fix per un ajudant (fig. 23). L'òrgan està submergit i el seu hil o la parcel·la renal a operar queda en la línia de flotació i exposada al cirurgia, que treballarà en unes condicions que mai no hauria ni somniat assolir. Còmodament assegut i



Fig. 23. Banc de treball. Fotografia operatòria: el ronyó està submergit, la parcel·la renal a operar queda en la línia de flotació.



Fig. 24. Homotrasplantament renal. A) Artèria polar seccionada. B) Anastomosi terminolateral amb el microscopi operatori. C) Intubació amb un catèter ureteral per a facilitar la microanastomosi vascular.



Fig. 25. Caso 1. Angiografia renal selectiva convencional preoperatòria: Displàsia del terç distal de l'artèria i aneurisme en una de les seves branques.

ronyó en mà, el cirurgià disposarà de la possibilitat de visualitzar les estructures tan ampliades com calgui (microscopi), de controls angiogràfics i pielogràfics precisos i més important encara, de tot el temps necessari. Sota aquestes condicions excepcionals es realitzarà una cirurgia exsangüe i atraumàtica amb la major precisió i seguretat. Aquest sistema de preservació del ronyó és més efectiu, simple, segur i menys costós que altres dispositius, com la bomba de perfusió pulsativa contínua, que a més de destorbar el cirurgià resulten totalment inútils si se seccionen o reparen els vasos.

Les indicacions de la cirurgia extracorpòria i l'autotrasplantament han disminuït amb l'aparició d'estratègies més simples, com són la cirurgia *in situ* i *ex situ*, amb les quals es poden resoldre les lesions més greus del ronyó sense que sigui necessari la secció del pedicle ni la de l'urèter.

El major nombre d'indicacions les proporciona l'homotrasplantament renal, en què les artèries polars i altres anomalies vasculars s'observen en un 26 % dels casos. Aquestes artèries són de molt petit calibre i si no poden ser reimplantades originen una necrosi d'una parcel·la de ronyó que, en condicions d'im-



Fig. 26. Cas I. Angiografia renal extracorpòria. La patologia de l'arteria és més nítida i apareixen lesions en la branca superior que emergeixen de l'aneurisme que no havien estat detectades en l'angiografia convencional.

munodepressió, pot evolucionar fins a la fistula urinària i la sèpsia. La cirurgia de banc permet aprofitar tots aquests ronyons si s'utilitza el microscopi operatori i se segueixen els principis bàsics de la microcirurgia vascular, amb diversos tipus de muntatges: anastomosi terminolateral en el tronc de la renal (fig. 24 A, B i C), anastomosi laterolateral i anastomosi termino-

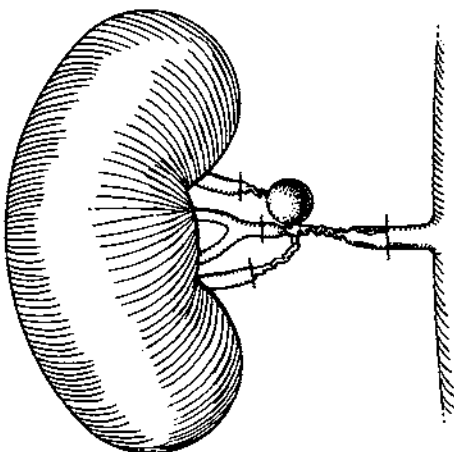


Fig. 27. Cas I. Lesions múltiples i complexes que requereixen diverses microanastomosis i la reconstrucció total del pedicle renal.

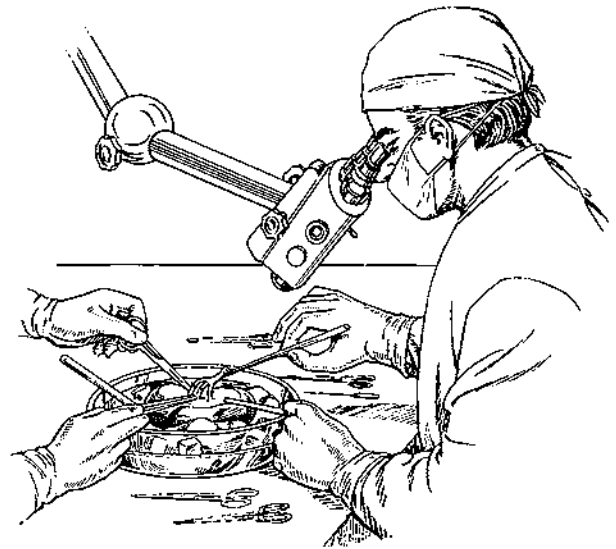


Fig. 28. Cas I. Cirurgia ex vivo. El microscopi operatori facilita la dissecció de l'hil renal patològic, respectant les estructures normals, i permet operar amb precisió en la profunditat del sinus.

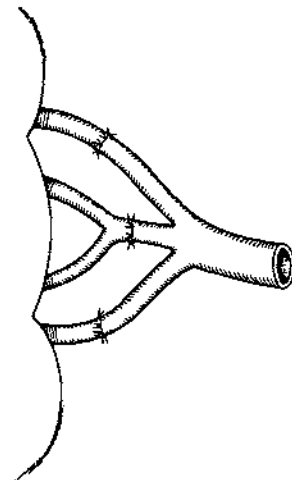


Fig. 29. Cas I. Autoempelt amb l'arteria hipogàstrica i les seves branques de bifurcació.

terminal amb empelt arterial procedent de les branques de la hipogàstrica del donant com proposa Serrallach.

Altres indicacions menys freqüents de la patologia múltiple i complexa de les **branques de divisió de l'arteria renal** (inclo-ses les artèries interlobars) són: les displàsies, les estenosis, els aneurismes, les fistules arteriovenoses, en especial quan van associades a lesions del tronc de l'arteria (figs. 25, 26 i 27). En aquests casos és necessària la reconstrucció del pedicle i de les seves bifurcacions portant a terme microangioplasties múltiples amb tècniques diverses, en les quals l'arteria hipogàstrica, junt amb les seves branques, serà utilitzada com a l'empelt arterial idoni. Són reparacions que han de dur-se a terme amb l'òrgan en constant immersió i, encara que són difícils i requereixen molt temps, no representen cap risc per al ronyó (figs. 28, 29 i 30).



Fig. 30. Cas I. Urografia endovenosa després de l'autotrasplantament en la fossa ilíaca i reconstrucció de la continuïtat urinària per mitjà d'anastomosi pielopièlica.

L'angiografia renal extracorpòria proporciona imatges d'alta definició de l'arbre vascular intrarenal i ha permès descobrir lesions en petites artèries que havien passat inadvertides en l'angiografia convencional (fig. 25 i 26). Aquesta angiografia s'ha d'obtenir immediatament després de l'extracció del ronyó i abans de perfondre'l amb solucions de tipus intracel·lular, ja que aquestes solucions precipiten amb el contrast, el qual ha de diluir-se al 50 % amb un sèrum fisiològic. Obtinguda la radiografia, el ronyó és rentat amb uns 150 ml de sèrum fisiològic a la temperatura corporal, i acte seguit es procedeix a la perfusió freda amb Eurocollins.

Les indicacions **parenquimàtiques** són excepcionals; el càncer renal, siguin com siguin el seu volum i la seva topografia, és preferible operar-lo *in situ* utilitzant la variant tècnica d'hipotèrmia que hem descrit anteriorment (fig. 15).

En els **traumatismes renals**, la hipotèrmia juga un paper decisiu en la conservació i preparació *ex vivo* de l'òrgan lesionat. Les estadístiques assenyalen que el 80 % de les nefrectomies per traumatisme són innecessàries. Freqüentment es tracta d'un malalt politraumatitzat, en què l'hemostàsia és difícil per l'hematoma perirenal, fet que, associat a la hipotensió i a la inexperiència del cirurgià d'urgències en cirurgia renal conser-



Fig. 31. Cas II. Radiografia simple renal. Litiasi coral líforne recidivant en ronyó de ferradura.

vadora, pot justificar aquesta actitud tan radical que sens dubte ha de ser revisada. Davant d'un malalt politraumatitzat en estat greu, i quan el trauma renal és tan important que no és factible la reparació, és millor optar per la nefrectomia, fins i tot en ronyó únic. No obstant això, en molts casos aquesta nefrectomia pot ser transitòria, com així va succeir en un pacient de 19 anys ingressat en el Servei d'Urgències de l'Hospital Clínic, al qual en el curs de la laparotomia se li va extreure la melsa i el ronyó esquerre traumatitzats. El ronyó va ser immediatament submergit en un recipient que contenia sèrum fisiològic al qual es van afegir glaçons de gel. L'òrgan va romandre entre 30 i 40 minuts en hipotèrmia per refredament superficial, que va ser el temps transcorregut per a reunir l'equip d'uròlegs i iniciar la perfusió breu intraarterial convencional. El ronyó, després de ser reparat de diverses lesions parenquimàtiques i vasculars en el banc de treball, va ser finalment emmagatzemat. Després de 48 hores, una vegada estabilitzat el pacient, el ronyó va ser autotrasplantat amb èxit en la fossa ilíaca ipsilateral.

Les indicacions de la cirurgia *ex vivo* en les afeccions de les **vies excretòries altes** han disminuït notablement a causa de la reducció dràstica de les complicacions de la cirurgia per litiasi. Però resten els fracassos de les operacions plàstiques i de les endoscòpiques per hidrofenesis congènites i les consecutives a reimplantacions o anastomosis ureterocalcinals. Les hi-



Fig. 32. Cas II. U.I.V.: Important retardament funcional de l'hemironyó esquerre amb gran dilatació de les vies intrarenals, en un ronyó operat reiteradament. Es tenosi iatrogènica de la unió ureteropèlica. Fracàs de la litotrià per ones de xoc.

Fig. 33. Cas II. Radiografia simple després de l'heminefrectomia, cirurgia ex vivo i l'autotrasplantament: Extracció total dels càlculs sense nefrotomies.

drofenosis per malformacions renals congènites de posició, rotació o de simfisi, complicades per infecció i litiasi, poden ser rectificades quirúrgicament en el banc de treball facilitant un nou drenatge i una correcta orientació anatòmica (fig. 31, 32, 33 i 34)<sup>11</sup>. En totes aquestes situacions, la gran dificultat consisteix en el fet que l'hil renal es presenta inabordable a causa del compacte bloc cicatricial que l'envolta i fusiona. Això fa molt difícil individualitzar la via excretora sense risc vascular, fet que, juntament al mal estat dels teixits i a l'extensió de les lesions, impossibilita realitzar *in situ* una cirurgia plàstica i reconstructiva. El gran avantatge d'operar ronyó en mà i amb l'ajuda del microscopi operatori consisteix en el fet que facilita l'alliberament sense perill dels vasos de l'hil, molt adherits a la via excretora, i la ressecció àmplia de tot el teixit cicatricial de la pelvis renal fins a trobar una àrea de teixit sa on, un cop autotrasplantat, es pugui anastomitzar l'urèter iliac.

En els últims anys, les indicacions de la hipotèrmi han disminuït com a conseqüència dels progressos en el control farmacològic de la hipertensió arterial renovascular i de la radiologia intervencionista amb les dilatacions endoluminals de l'arteria renal. Malgrat tot, la cirurgia oberta continua estant indicada en les ateromatosis de l'òstium, en les lesions de les branques de l'arteria renal i, en particular, en els aneurismes i, per descomptat, en els fracassos de l'angioplàstia transluminal percutània. Amb tot, altres avanços tecnològics, com l'ecografia i



Fig. 34. Cas II. U.I.V. Quinze anys després de la cirurgia extracorpòria: Bona recuperació de la funció renal i de les vies excretores.

la TAC, n'han augmentat les indicacions, ja que, es diagnostiquen un nombre superior de tumors renals en estadi precoç, els quals són tributaris de cirurgia conservadora, igual que en el càncer renal bilateral, i és aquí on les noves tècniques d'hipotèrmia representen una valuosa i freqüentment decisiva ajuda.

Entre d'altres avanços, la urologia, amb la ajuda de la hipotèrmia, ha inaugurat l'etapa de la cirurgia extracorpòria ja que ha aconseguit la reparació d'un òrgan malalt fora del cos humà. Amb això obre a l'especialitat, i possiblement a la cirurgia d'altres òrgans, un nou camp de possibilitats.

Però no hem d'oblidar que a aquest brillant progrés actual s'hi ha arribat gràcies al treball secular, al llegat que vam rebre dels grans cirurgians, clínics i investigadors que ens van precedir. A ells, els devem que una bella utopia s'hagi convertit en una esplèndida realitat.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Van Slyke D, Phillips RA, Hamilton PB, Archibald RM, Dole VP, Emerson K Jr. Effect of shock on the kidney. *Trans A Am Phys* 1944; 58: 119-127.
2. Steuber P, Kovacs S, Persky L, Koletsky S. Regional hypothermia. *Surgery* 1958; 44: 77.
3. Schloerb PR, Waldorf RD, Welsh JS. The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischemia. *Surg Forum* 1957; 8: 633.
4. Mitchell RM, Woodruff MFA. The effects of local hypothermia in increasing tolerance of the kidney to ischemia. *Transplan Bull* 1957; 4: 15-17.
5. Birkeland S, Vogt A, Drog J, Semb C. Renal circulatory occlusion and local cooling. *J App Physiol* 1959; 14: 227-232.
6. Gil-Vernet JM. Renal autotransplantation. *Eur Urol* 1982; 8: 61-73.
7. Ward JP. Determination of optimum temperatura for regional renal hypothermia during temporary renal ischemia. *Br J Urol* 1975; 47: 17-24.
8. Semb C. Renal tuberculosis and its treatment by partial resection of the kidney. *Acta Chir Scand* 1949; 98: 457.
9. Lacombe M. Tolerance du rein au clampage de son artere. *Nouv Presse Med* 1978; 27: 7.
10. Summers WK, Jamison RL. The reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest* 1971; 25: 635-643.
11. Gil Vernet JM, Caralps A. Human renal homotransplantation. New surgical technique. *Urol Int* 1968; 23: 201.
12. Kerr WK, Kyle VN, Keresteci AG, Smythe CA. Renal hypothermia. *J Urol* 1960; 84: 236-242.
13. Wickham JEA. A simple method for regional renal hypothermia. *J Urol* 1968; 99: 246.
14. Gil-Vernet JM, Caralps A, Revert L, Andreu J, Carretero P, Figuls J. Extracorporeal renal surgery. Work bench surgery. *Urology* 1975; 5: 444-451.
15. Belzer FO, Ashby BS, Dumphy JE. 24 and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; 2: 536.
16. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki H. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hour ice storage. *Lancet* 1969; 2: 1219-1222.
17. Dreikorn K, Horsch R, Röhl L. 48- to 96-hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using Euro Collins solution. *Eur Urol* 1980; 6: 221.
18. Southard JH, Van Gulik TM, Ametani MS, Vreugdenhil PK, Lindell SL, Pichard BL. Important components of the UW solution. *Transplantation* 1990; 49: 251-257.
19. Downes GL, Hoffman RM, Huang J, Belzer FO. Mechanims of action of washout solutions for kidney preservation. *Transplantation* 1973; 16: 45.
20. Collins GM, Halasz NA. Composition of intracellular flush solutions for hypothermic kidney storage. *Lancet* 1975; 1: 220.
21. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676.
22. Gil-Vernet JM, Caralps A, Vidal MT. Nuevo método para la preservación renal en cirugía vasculo-renal. *Cir Esp* 1972; 26: 179-182.
23. Gittes RF. Nefrectomia parcial: in situ o extracorpòria. En: Campbell, Urologia, 5 ed. Cap. 63. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana 1988.
24. Gil-Vernet JM, Caralps A, Andreu J, Revert L, Tornos D. New development in the surgical treatment of renovascular arterial hypertension. *Eur Urol* 1977; 3: 362-367.
25. Gil-Vernet JM. Intrasinusal surgery. En: Wickham JEA ed. Intra-renal surgery. Cap 6. Londres: Ed. Churchill Livingstone, 1984.
26. Gil-Vernet JM, Saladié JM. Estado actual de la cirugía abierta de la litiasis urinaria. En: Caralps A, et al, ed. Litiasis urinaria, cap. 15. Barcelona: Ed. Doyma, 1991.
27. Boyce WH. Anatomic nephrotomy. En: Wickham JEA, ed. Intra-renal Surgery, cap. 7. Londres: Ed. Churchill Livingstone, 1984.
28. Gil-Vernet JM. Descent of the right renal vein. *J Urol* 1978; 120: 668-670.
29. Gil-Vernet JM. Lowering of the left renal artery. *J Urol* 1982; 128: 686-688.
30. Gil-Vernet JM. Microscopic surgery in Urology. *World J Surgery* 1979; 3: 81-90.
31. Serrallach N, Paravasini J, Mayol P, Alberti J, Casellas A, Nolla J. Nuevo método de revascularización en la cirugía de la hipertensión renovascular, el auto-trasplante renal. *Angiología* 1966; 18: 93.
32. Gil-Vernet JM, Caralps A, Ruano D. New approach to the splenic vessels. *J Urol* 1978; 119: 313.
33. Gil-Vernet JM. New surgical approach to complicated renal anomalies. *J Urol* 1982; 128: 10-17.
34. Marberger M. Transarterial cooling. En: Wickham JEA ed. Londres: Ed. Churchill Livingstone, 1984.

## Discurs d'ingrés

# HETEROGENEÏTAT TUMORAL. VALOR DE L'ESTUDI ULTRAESTRUCTURAL A LES NEOPLÀSIES DE PULMÓ\*

J.A. Bombí, A. Martínez, J. Ramírez, A. Nadal, P. Fernández, J. Grau<sup>a</sup>, E. Campo, A. Palacín i A. Cardesa

És un fet ben conegut que les neoplàsies poden estar constituïdes per tipus histològics diferents i donar lloc a teratomes, hamartomes o tumors mixts. Les cèl·lules tumorals poden presentar, sota una imatge amb microscòpia òptica semblant, una diferenciació cel·lular diferent en diferents camps o fins i tot doble en una mateixa cèl·lula. És evident que la microscòpia electrònica, a més de tenir un paper encara important en el diagnòstic de la histogènesi d'algunes tumoracions indiferenciades, també pot tenir un paper important en el cas de les lesions que tenen una diferenciació múltiple. Aquesta heterogeneïtat és molt característica de les neoplàsies pulmonars<sup>1-10</sup>. En aquest treball estudiem la importància de la microscòpia electrònica en l'estudi de la diversitat tumoral morfològica i la seva relació amb la diversitat genotípica a les neoplàsies pulmonars, especialment amb les alteracions moleculars de gens reguladors de la proliferació cel·lular com p53, Ciclina D1 (CCND1), i p27. El gen del retinoblastoma és un important regulador negatiu del pas de la fase G1 a la fase S del cicle cel·lular<sup>11</sup> i, per tant, de la proliferació cel·lular. Aquesta proteïna s'inactiva per diferents mecanismes, però sovint per fosforilació a través dels complexos Ciclina i CDK (quinases dependents de ciclina), de les quals la CCND1 és ben sabut que actua en el període inicial de la fase G1. La p27 és un inhibidor dels complexos CDK-Ciclina. La p53 és un producte d'un gen supressor tumoral que bloqueja el cicle cel·lular i induïx l'apoptosi.

L'estudi d'aquesta doble heterogeneïtat permetrà identificar millor els tipus histològics diferents i permetrà, d'aquesta manera, una aproximació més acurada al seu pronòstic i probablement al seu tractament.

### Material i mètodes

S'estudiaren 127 casos de carcinomes de pulmó del tipus de no-cèl·lula petita, diagnosticats en el Departament d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona entre el anys 1987 i 1997. Es va fer un estudi ultraestructural en tots els casos, però només es van considerar valorables

110. En 113 de les neoplàsies es va dur a terme un estudi immunohistoquímic per a p27 i Ciclina D1 (CCND1). En 49 adenocarcinomes a més a més es va estudiar l'expressió de p53. L'estudi immunohistoquímic i ultraestructural va ser vàlid conjuntament en 96 de les neoplàsies. Els casos estudiats corresponen a 105 homes amb una edat mitjana de 58 anys i 22 dones amb una edat mitjana de 62 anys. El 66% dels malats estaven en estadi I, el 31% en estadi II, el 2% en estadi III i un 1% en estadi IV.

La **classificació histològica** dels casos va ser efectuada i revisada seguint la classificació de l'OMS vigent<sup>12</sup>. Es van diagnosticar 66 tumors com a adenocarcinomes, 15 dels quals com a carcinomes bronquioloalveolars; 35 casos de carcinomes de cèl·lules escamoses; 15 casos de carcinomes de cèl·lules grans i 11 de tumors neuroendocrins. Es van trobar també 4 casos amb predomini de cèl·lules clares, 2 dels quals van ser classificats com a carcinomes bronquioloalveolars i els altres 2 dins del grup de carcinomes de cèl·lules grans.

L'**estudi amb microscòpia electrònica** es va basar en el treball de Mooi i els seus col·laboradors<sup>13</sup>. Es va valorar en cada cas el grau de diferenciació neuroendocrina, escamosa o adenoiide, quantificat amb una gradació de 0 a 3, en la qual 0 significa absència de diferenciació; 1, indicis; 2, diferenciació moderada, i 3, diferenciació molt evident. La diferenciació adenoiide varia segons la formació més o menys aparent de llums glandulars o de reticle endoplàsmic granular i aparell de Golgi prominents, presència de grànuls de secreció i presència més o menys important de microvellositats. La diferenciació escamosa es va valorar amb la presència de tonofibril·les i desmosomes més o menys importants i, ocasionalment, de queratinització. La diferenciació neuroendocrina es va valorar amb la presència de grànuls de neurosecreció de forma aïllada, en una minoria de cèl·lules, o en quantitat molt abundant.

En l'**estudi histoquímic** només es va considerar la positivitat nuclear, i es va quantificar el percentatge de cèl·lules tumorals positives en 10 camps aleatoris de gran augment (x40). Es van avaluar com a positius aquells casos en què s'observà positivitat en almenys el 10% de les cèl·lules tumorals. Quan aquesta expressió era de més del 50% de les cèl·lules es va valorar com a alta. En tots els casos es van correlacionar les troballes de la immunohistoquímica amb el diagnòstic de microscòpia òptica previ i amb l'estudi ultraestructural.

Departaments d'Anatomia Patològica i <sup>a</sup>Oncologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

\*Discurs d'ingrés com a Acadèmic corresponent a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 16/02/1999.

**TAULA I**  
Diferenciació ultraestructural

Diagnòstic microscòpia òptica	Diferenciació ultraestructural							
	n	Nulla*	ADC*	ESC*	NRE*	ADC/ESC*	ADC/NRE*	TRIPLE*
Carcinoma escamós	25	2	5	7	1	9	0	1
Pobrement diferenciat		2	2	3	1	3	0	0
Moderadament diferenciat		0	3	2	0	6	0	1
Ben diferenciat		0	0	2	0	0	0	0
Adenocarcinoma	60	2	40	0	1	13	2	2
Pobrement diferenciat		2	0	0	1	1	1	0
Moderadament diferenciat		0	8	0	0	1	1	0
Ben diferenciat		0	32	0	0	11	0	2
Tumor neuroendocrí	11	0	0	0	9	0	2	0
Carcinoma neuroendocrí de cèl·lules grans		0	0	0	1	0	0	0
Carcinoide típic		0	0	0	8	0	2	0
Carcinoma de cèl·lules grans	14	2	6	2	0	3	1	0
Total	110	6	51	9	11	25	5	3

\* Nombre de casos. ADC: Diferenciació adenoidic. ESC: Diferenciació escamosa. NRE: Diferenciació neuroendocrina.

**Resultats**

Les troballes de la microscòpia electrònica les podem trobar a la Taula I. En el 67% dels casos, les cèl·lules mostraven una sola diferenciació, encara que incipient, i en el 28% les cèl·lules presentaran una diferenciació mixta, generalment adenoide i escamosa (fig. 1), ocasionalment adenoide i neuroendocrina i molt rarament triple adenoide, escamosa i neuroendocrina. En cap cas es va veure doble diferenciació escamosa i neuroendocrina. Dels 110 casos estudiats, només el 70% van mostrar diferenciació ultraestructural bona (grau 2-3) en alguna de les seves varietats. En 6 casos no es va observar cap tipus de diferenciació ultraestructural en les tres línies assenyalades.

La coincidència entre el diagnòstic histopatològic previ i l'estudi ultraestructural va variar atenent al grau de diferenciació tumoral, i globalment va ser del 77% (taula II). La correlació va ser bona en els tumors ben o moderadament diferenciats i va ser pobre en els tumors mal diferenciats amb microscòpia òptica. La diferència més gran va ser dins el grup dels carcinomes de cèl·lules grans amb una coincidència de només el 14%, car només 2 casos mostraven cèl·lules sense evidència de diferenciació ultraestructural.

L'expressió de CCND1 es va trobar al 58% dels tumors, en un 27% dels quals amb expressió alta. Els carcinomes escamosos mostraven una positivitat del 72%; els adenocarcinomes, del 62%; els tumors neuroendocrins, del 10%, i el 43% dels carci-

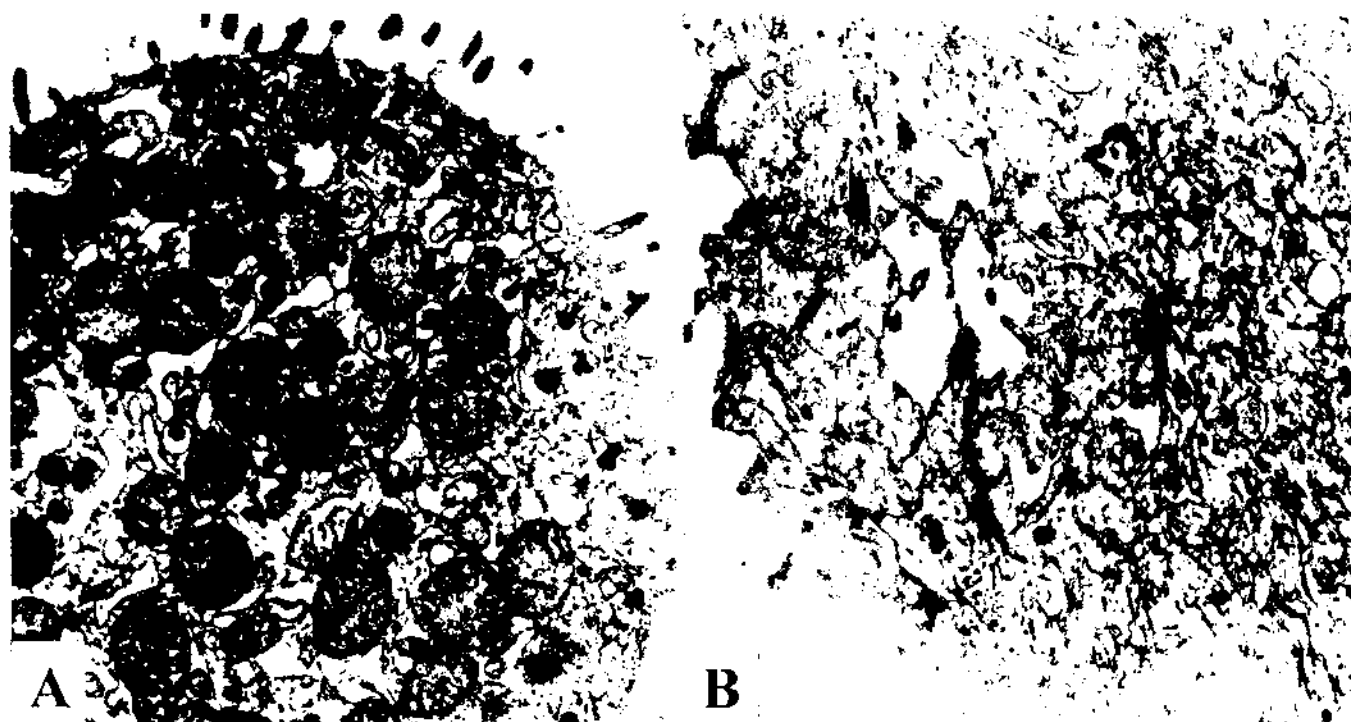


Fig. 1. a. Microfotografia electrònica d'un carcinoma bronquioloalveolar del tipus de cèl·lula de Clara amb els característics cossos densos al citoplasma (\*) (x 12000). b. Microfotografia electrònica d'un carcinoma amb diferenciació mixta adenoide i escamosa. S'observen microvellositats (\*) i feixos de tonofilaments (→) (x 7000).

nomes de cèl·lules grans. També es va trobar positivitat dèbil i focal en el parènquima no tumoral. En comparar l'expressió amb la diferenciació ultraestructural veiem que no s'expressa en els casos de diferenciació neuroendocrina, augmenta amb el grau de diferenciació adenoide i disminueix amb el grau de diferenciació escamosa.

Els estudis de la p27 mostraren una positivitat en el 86% dels casos, en el 70% del quals molt marcada. També es va trobar positivitat nuclear en el parènquima no tumoral. La positivitat era del 90% en els carcinomes escamosos, del 84% en els adenocarcinomes, del 100% en els neuroendocrins i en el 79% dels carcinomes de cèl·lules grans. Tots els tumors neuroendocrins expressaren p27 en més del 50% de les cèl·lules tumorals. En comparar els resultats amb la microscòpia electrònica es veu que tots els tumors amb diferenciació nul·la foren positius per a la p27. Els tumors amb diferenciació ultraestructural únicament escamosa, adenoide o neuroendocrina expressaren la proteïna de forma intensa, mentre que els valors més baixos d'expressió dins de cada categoria s'observaren en aquests tumors en diferenciacions intermèdies.

També es va estudiar la coexpressió de p27 i CCND1. Un 25% dels casos mostraven cèl·lules que expressaven al mateix temps ambdues proteïnes. Això passava en el 22% dels carcinomes escamosos, en el 31% dels adenocarcinomes i en el 14% dels tumors de cèl·lules grans. En cap cas s'observà coexpressió als tumors neuroendocrins. Respecte de l'estudi ultraestructural, s'observà absència de coexpressió als tumors amb diferenciació neuroendocrina, augment en el grau de diferenciació adenoide i disminució en el grau de diferenciació escamosa.

En estudiar la p53 al grup d'adenocarcinomes, la positivitat va ser del 28% en general, del 50% en els pobrement diferenciats, del 43% en els moderadament diferenciats i del 22% en els ben diferenciats. La relació amb la diferenciació ultraestructural mostrava que el 40% dels tumors amb grau 1 de diferenciació adenoide eren positius, també el 33% dels de grau 2, i només un 5% dels tumors de grau 3. A més a més, es va expressar en tots els casos diferenciació mixta, adenoide i neuroendocrina.

L'estudi dels carcinomes bronquioloalveolars va permetre classificar-los atès el seu tipus cel·lular: 9 tumors de cèl·lules de Clara, 2 de pneumòcits tipus II, 2 mucinosos, 1 cèl·lules ciliades i un altre de mixt de cèl·lules de Clara i cèl·lules mucosecretors. D'altra banda, 2 casos mostraven una incipient diferenciació escamosa i 2 més una abundosa quantitat de glicogen que els hi donava un aspecte de cèl·lula Clara. En comparar l'expressió immunohistoquímica dels adenocarcinomes, els adenocarcinomes ben diferenciats, i els carcinomes bronquioloalveolars, veiem que hi ha unes certes diferències entre ells. Així doncs, mentre el 100% dels carcinomes bronquioloalveolars expressen p27 i el 69% expressen CCND1 amb una coexpressió en el 53% dels casos, només un 8% mostraren positivitat per a p53. Aquestes dues últimes característiques, coexpressió alta de p27 i CCND1 i positivitat per a p53, ens marquen algunes diferències amb les altres varietats d'adenocarcinoma.

**TAULA II**  
Correlació entre el diagnòstic histopatològic i la diferenciació ultraestructural

Agnòstic histopatològic	n*	Diferenciació ultraestructural
		% coincidència
Carcinoma escamós	25	68
Pobrement diferenciat	2	54
Moderadament diferenciat	12	75
Ben diferenciat	11	100
Adenocarcinoma	60	95
Pobrement diferenciat	5	40
Moderadament diferenciat	10	100
Ben diferenciat	45	100
Tumor neuroendocri	11	100
Carcinoma neuroendocri de cèl·lules grans	1	100
Carcinoide típic	10	100
Carcinoma de cèl·lules grans	14	14
Total	110	77

\*Nombre de casos estudiats

## Discussió

Les nostres troballes són difícils d'avaluar amb els resultats de la bibliografia, perquè són pocs els treballs publicats i a més estan fets amb metodologies diferents. Respecte dels estudis ultraestructurals, cal destacar que Mooi i els seus col·laboradors<sup>13</sup> i Taccagni i els seus col·laboradors<sup>14</sup>, amb estudis de 44 i 50 casos respectivament, mostren una diferenciació mixta del 65% i del 64%. Probablement les diferències respecte del nostre 28% són degudes al grup diferent de neoplàsies estudiat, i també pot ser que el grup de Mooi estudia ultraestructuralment molts camps diferents i moltes preparacions diferents de cada cas i que el grup de Taccagni utilitza una metodologia totalment diferent. Les discrepàncies entre el diagnòstic previ i l'ultraestructural són molt variables, entre el 18 i el 66% dels mateixos autors, i un altre Mackay i els seus col·laboradors<sup>15</sup> en troba el 37%. Nosaltres, en aquest cas estem més prop de l'estudi de Mooi i els seus col·laboradors, amb un 22%.

**TAULA III**  
Expressió de p27, CCND1 y p53 segons la diferenciació ultraestructural

Diferenciació ultraestructural	n	p27*	CCND1*	Coexpressió de p27 i CCND1**	p53*
Escamosa (ESC)	9	78	78	33	-
1	4	75	75	50	-
2	5	80	80	20	-
3	0	-	-	-	-
Adenoide (ADC)	47	83	64	30	21
1	14	100	50	14	40
2	11	54	64	18	33
3	22	90	73	45	5
Neuroendocrina (NRE)	10	90	0	0	100
1	1	0	0	0	100
2	1	100	0	0	-
3	8	90	0	0	-
Mixta	25	95	63	24	40
ADC/FSC	20	95	63	25	37
ADC/NRE	3	100	67	0	100
ADC/ESC/NRC	2	50	50	50	0
Nul·la	5	100	40	20	100
Total	96	89	58	25	30

n: Nombre de casos. \*: Percentatge de casos positius. ADC: Diferenciació adenoide. FSC: Diferenciació escamosa. NRE: Diferenciació neuroendocrina. \*\*: Percentatge de casos amb expressió simultània de p27 i CCND1 en més del 50% de les cèl·lules tumorals.

La valoració immunohistoquímica també es fa difícil de fer. Respecte de la CCND1, hi ha autors que han valorat la positivitat citoplasmàtica<sup>16</sup> que nosaltres no considerem. La positivitat nuclear varia entre el 28 i el 18%<sup>17</sup>. Alguns autors troben correlacions entre l'expressió de CCND1 i una pobra diferenciació, una menor infiltració limfocitària i un menor índex de recidives. Nogensmenys, altres no hi trobaven cap mena de relació. A la nostra sèrie, observem una tendència a la correlació entre l'expressió nuclear superior al 50% i un major grau de diferenciació en els carcinomes escamosos i adenocarcinomes. Totes les sèries publicades mostren una marcada positivitat per a p27 al 88,9 i 90% dels casos estudiats<sup>18,19</sup>, i cap, a l'igual que la nostra, diferències d'expressió ni entre els tipus histològics ni entre els graus de diferenciació histològica o ultraestructural. La coexpressió de p27 i CCND1 no ha estat estudiada prèviament a les neoplàsies de pulmó. Nosaltres, com a troballa més important, veiem que no hi ha en cap cas coexpressió en els tumors neuroendocrins i que aquesta coexpressió és més abundant en els adenocarcinomes que en els carcinomes escamosos. També observem que és superior als adenocarcinomes més ben diferenciats i als carcinomes escamosos més pobrement diferenciats.

L'expressió de p53 als adenocarcinomes pulmonars és molt variable, entre un 49 i un 80%<sup>20-23</sup>, però en els casos que s'ha estudiat la positivitat en els carcinomes bronquioloalveolars, aquesta sempre ha estat menor del 20%<sup>23</sup> o fins i tot nul·la<sup>22</sup>. Nosaltres també observem una expressió més baixa de p53 als carcinomes bronquioloalveolars que als adenocarcinomes convencionals.

Així doncs, especialment al grup dels adenocarcinomes pulmonars, l'estudi ultraestructural permet la identificació d'un grup de neoplàsies diferents que també ho són a l'estudi immunohistoquímic. L'expressió constant de p27, l'augment de coexpressió de p27 i CCND1 respecte dels altres adenocarcinomes, i l'expressió molt baixa de p53 defineixen un perfil d'alteracions moleculars característic del carcinoma bronquioloalveolar i diferent de la resta d'adenocarcinomes pulmonars, probablement en relació amb un mecanisme de progressió tumoral diferent i, potser, relacionat amb el tipus cel·lular diferent, tal com s'ha observat ultraestructuralment.

La microscòpia electrònica permet aprofundir en el tipus cel·lular originari de la neoplàsia i conjuntament amb la immunohistoquímica permet identificar millor els grups de neoplàsies pulmonars. Pensem que aquest és un bon camí per a identificar grups de tumoracions que puguin tenir un pronòstic diferent i, potser, un tractament diferenciat i personalitzat.

**Agraïments:**

Aquest treball s'ha dut a terme amb el suport del FIS (96/2084). Els autors agraeixen a les sres. E. Rull i C. Durana la seva col·laboració en la preparació del material per a l'estudi ultraestructural i a M. Mainar i M. Sánchez per a l'estudi immunohistoquímic.

**REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

1. Hirsch FR, Ottosen G, Podenphant J et al. Tumor heterogeneity in lung cancer based on light microscopic features. A retrospective study of a consecutive series of 200 patients treated surgically. *Virch Arch (A)* 1983, 402:147-156.
2. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD et al. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985, 16: 569-579.
3. Gatter KC, Dunnill MS, Pulford KAF et al. Human lung tumors: a correlation of antigenic profile with histological type. *Histopathol* 1985, 9: 805-823.
4. Dunnill MS, Gatter KC. Cellular heterogeneity in lung cancer. *Histopathol* 1986, 10: 461-475.
5. Horie A, Ohta M. Ultrastructural features of large cell carcinoma of the lung with reference to the prognosis of patients. *Hum Pathol* 1981, 12: 423-432.
6. Mooi WJ, van Zandwijk N, Dingemans KP et al. The "grey area" between small cell and non-small cell lung carcinomas. Light and electron microscopy versus clinical data in 14 cases. *J Pathol* 1986, 149: 49-54.
7. Carey FA. Pulmonary adenocarcinoma: classification and molecular biology. *J Pathol* 1998, 184: 229-230.
8. Erlandson R. Diagnostic transmission electron microscopy of tumors. Raven Press, Nova York, 1994.
9. Dickers GR. Diagnostic electron microscopy: a text/atlas. Igaku-Shoin, Nova York, 1988.
10. Henderson DW, Papadimitiou JM, Coleman M. Ultrastructural appearances of tumours. (de 2). Churchill Livingstone, Edimburg, Escòcia, 1986.
11. Fernández P, Jares P, Rey MJ, Campo E, Cardesa A. Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1998, 51: 305-309.
12. World Health Organization. Histological typing of lung tumours (ed 2). Ginebra, Suïssa, WHO, 1981.
13. Mooi WJ, Dingemans KP, Wagenaar S, Hart AA, Wagenvoort CA. Ultrastructural heterogeneity of lung carcinomas: representative of samples for electron microscopy in tumor classification. *Hum Pathol* 1990, 21: 1227-1234.
14. Taccagni G, Rovere F, Terreni MR, Gambini S, Cantaboni A. Divergent differentiative histogenetic lines in lung tumors: identification of histotypes with pure or mixed ultrastructural phenotype and their prognostic significance. *Ultrastruct Pathol* 1995, 19: 61-73.
15. Mackay B, Ordóñez NG, Bennington JL, Dugan CC. Ultrastructural and morphometric features of poorly differentiated and undifferentiated lung tumors. *Ultrastruct Pathol* 1989, 13: 561-571.
16. Betticher DC, Heighway J, Hasleton PS, Altmann HJ, Ryder WJD, Cerny T and Thatcher N. Prognostic significance of CCND1 (cyclin D1) overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996, 73: 294-300.
17. Yang WJ, Chung KY, Shin DH and Kim YB. Cyclin D1 protein expression in lung cancer. *Yonsei Med J* 1996, 37: 142-148.
18. Esposito V, Baldi A, De Luca A et al. Prognostic role of the cyclin dependent kinase inhibitor p27 in non-small cell lung cancer. *Canc Res* 1997, 57: 3381-3385.
19. Kawana H, Tamuru J, Tanaka T et al. Role of p27 and cyclin-dependent kinase 2 in the proliferation of non-small cell lung cancer. *Am J Pathol* 1998, 153: 505-513.
20. Konishi T, Lin Z, Fujino S, Kato H, Mori A. Association of p53 Protein expression in stage I lung adenocarcinoma with reference to cytological subtypes. *Hum Pathol* 1997, 28: 544-548.
21. Wang X, Rao S, Yeldani A. Immunohistochemical Analysis of p53 mutations in bronchoalveolar Carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1995, 8: 919-923.
22. Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, Inayama Y et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma. Analysis by morphology and expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 553-562.
23. Cagle PT, Armando F, Greenberg SD, Cox A, Brown RW. Potential utility of p53 immunopositivity in differentiation adenocarcinomas from reactive epithelial atypias of the lung. *Hum Pathol* 1996, 27: 1198-1203.
24. Emoto T, Teshima K, Shirakusa J, Kikuchi M. Ultrastructure of well-differentiated adenocarcinomas of the lung with special reference to bronchioloalveolar carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1985, 8: 177-190.
25. Axiotis CA, Jennings TA. Observations on bronchioloalveolar carcinomas with special emphasis on localized lesions. A clinicopathological, ultrastructural, and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 918-931.
26. Sheppard MN, Thurtow NP, Dewar A. Amphicrine differentiation in bronchioloalveolar cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1994, 18: 437-441.

## Discurs d'ingrés

# LA TERAPÈUTICA EN TEMPS DE PERE VIRGILI: MEDICAMENTS EMPRATS PER PERE VIRGILI I ELS SEUS DEIXEBLES<sup>a</sup>

J. Bech

Excel·lentíssim Senyor President, Digníssimes Autoritats, Excel·lentíssimes Sres. i Srs. Acadèmics, Senyores i Senyors:

És per a mi un gran honor haver estat elegit Membre Corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona.

Amb emoció, Excel·lentíssims Senyors, us paleso la meua profunda gratitud, ja que tan alta distinció s'ha d'atribuir, més que als meus mèrits, a la vostra amistat i benevolença.

Cal subratllar el meu profund agraïment als Excel·lentíssims Srs. Acadèmics que em van proposar com a candidat.

Dedico aquest breu discurs a la meua estimada esposa, Joana, per la seva inesgotable comprensió i generositat davant del sacrifici que li suposen les meves moltes hores substretes a ella i a la família.

L'elecció del tema no ha estat difícil, ja que es celebra aquest any el tricentenari del naixement del cirurgià Pere Virgili, que més que renovar, en realitat, va crear la cirurgia "moderna" a l'imperi espanyol del s. XVIII. Amb motiu d'aquesta celebració, eminents personalitats han dictat a Tarragona, Vilallonga del Camp (lloc de naixement de Virgili) i Barcelona esplèndides conferències sobre diferents aspectes biogràfics i de la immensa obra realitzada pel cirurgià vilallonguà, però crec que ningú ha tractat el tema que avui intentaré desenvolupar: "*La terapèutica en temps de Pere Virgili: medicaments emprats per Pere Virgili i els seus deixebles*". (Val a dir que, per diverses raons, ja m'he ocupat d'altres aspectes de Virgili en treballs precedents, [1967, 1985 i 1985b]).

Òbviament, la *Terapèutica* (*latus sensus*) de l'època comprenia la *Dietètica*, la *Cirurgia* i la *Farmàcia*.

En cap moment el gran cirurgià, creador dels reials col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona, va menystenir els medicaments. Ans al contrari, manifestà que sobre la porta del Reial Col·legi de Cadis, que acabava de crear, escauria posar-hi els "atributs de la cirurgia, que són: la prudència, la *farmàcia*, el ferro i el foc". L'estreta relació entre cirurgia i farmàcia, recordada oportunament per Virgili, no era cap descobriment i aquests lligams venien de molt lluny. Tots els cirurgians des de la més remota antiguitat en llurs obres incloïen la curació pels medica-

ments i pel ferro. Bons exemples en són els tractats de Teodor, Salicet, Lanfranc, Chauliac, Paré, etc.

Pere Virgili neix a les acaballes del segle XVII, l'any 1699, i mor el 1776. Per tant el nostre estudi se centra en el segle XVIII, però inclou a manera d'antecedents al·lusions al segle XVII. Això permetrà situar millor les circumstàncies de l'evolució de la "matèria mèdica" en l'entorn de Virgili i deixebles.

De bell antuvi cal aclarir que les fons d'informació primària han estat els dos formularis emprats a l'Hospital de la Santa Creu, *Particulares Medicamentorum*, de Joan Pascual i Llobet (1677) i la *Synopsis Formularum* de Milans Rosell, amb el *Catàlogus Medicaminum* de l'apotecari Hemeteri Olçina (1741), la *Pharmacopea Cathalana* de Joan Alós (1686), tres cartes de Virgili en què sol·licita medicaments des d'ultramar a l'intendent de Cadis (1740, 1743, 1744), la *Farmacopea de la Armada* de Leandro de Vega, Cadis (1759), el *Codex Formularium Chirurgis* (1771), *Principis de Cirurgia* de Francisco Puig (1753), *Tratado Theorico-Practico de Materia Medica* de Juan Rancé (1773), *Tratado de las enfermedades de los ojos* de Domingo Vidal (1785), i *Avisos sobre el método de recetar* de Puig (1769). També s'han consultat un projecte d'Hospital Militar de 1716, Tarifes des 1674 a 1755, i farmacopees dels s. XVII i XVIII (*Codex*, 1638; Donzelli, 1675; Charas, 1676; Lemery, 1645; *Farmacopea Matritensis*, 1739; Loeches, 1721. etc.). Com a literatura secundària, s'han emprat treballs propis (Bech, 1967, 1985a, 1985b, 1999, en premsa; Bech i Grau 1998, Bech et al. 1998).

A priori podria semblar que per a Virgili, home d'acció, eficaç i agosarat -practicava la litotomia (o extracció de càlculs de la bufeta de l'orina) en menys de tres minuts-, el tema dels medicaments (amb llur laboriosa preparació, segons l'art) fos quelcom fútil i secundari.

En la present aportació intentaré palesar que no només tenia molt clara la importància dels medicaments, sinó que estava imposat en els remeis moderns, és a dir, ja coneixia i emprava medicaments químics.

Algun autor dels que han intervingut en els citats actes de commemoració em sembla recordar que va dir que Lacombe va explicar, en el setge de Gibraltar, al jove i poc experimentat Virgili, que més enllà dels Pirineus hi havia una cirurgia, i se sobreentén una medicina, farmàcia, etc., molt més capdavan-

<sup>a</sup>Discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 16/11/1999.

tera que la rudimentària que el vilallogui havia experimentat a Tarragona i València.

Aquesta afirmació s'ha de matisar, ja que malgrat el gran endarreriment que va comportar la pragmàtica de Felip II (Aranjuez, 22 de novembre de 1559), en prohibir als súbdits de viatjar a l'estranger per a estudiar, a la Corona d'Aragó ni havia una riquíssima tradició. Només cal recordar les exímies obres de Lull, Arnald de Vilanova, Rupeccissa, Bernat Despuig, Johan de Vic, Lluís Alcanys, Pere Pintor, etc., i l'influència de les escoles de Montpeller i Salern, entre d'altres.

La Concòrdia de Barcelona (1511), segona farmacopea més antiga del món, no va aparèixer per generació espontània, sinó com a fruit madur de l'alta tradició científica forjada pels citats precursors. Molt abans que l'estrident Paracels, a la fi del s. XIV, inventés la iatroquímica o spagíria, ja Arnald de Vilanova (1240-1311) l'havia practicada 200 anys abans. Només cal llegir atentament i aparelladament les seves *Opera Medica* i *Rosarius philosophorum* per a copsar com parla magistralment de "fermentacions", "destil·lacions", "sublimacions", "tintures", "olis", "vins", "elixirs", "arcans", etc.

La medicina catalana dels segles XIII i XIV fou un referent per a l'Europa culta, nombrosos autors la citen. En nom de la brevetat, només n'aportaré un exemple: la de l'eminent metge florentí, Marsili Ficino, que a les pàg. 301, 340, 347, etc., de l'obra *De Vita Libri tre*, amb gran elogi, pren model del que feien "doctores catellani (o catellanorum)".

Però no fou tan sols aquesta gloriosa tradició la que va influir en la formació iniciàtica de Pere Virgili a Tarragona. Quatre factors més completaren la sòlida formació del cirurgià.

D'aquests, el primer, encara que tràgic per al destí global de la nació catalana, fou decidit per al jove Virgili. Em refereixo a la fi de la guerra de successió, amb l'ocupació per les tropes castellanes i franceses. Dins les últimes hi havia cirurgians, metges i apotecaris que coneixien les obres de Quercetà (1544-1609), Van Helmont (1577-1644), Sennert (1572-1637), Riveri (1589-1655), Batei (1608-1669), Renodeus, Bauderon (1540-1623), Charas, Sauvageon (1670) i Lemery, entre d'altres.

Els sanitaris francesos, com ara el cirurgià Sorel i Abolin, que era l'apotecari major de les tropes que assetjaren Barcelona, i fins i tot alguns catalans, com Joan Minuart i Gabriel Ribals, es queden a servir amb les tropes de Felip V. A Tarragona, a casa del cirurgià Gabriel Riera o bé a l'hospital, Virgili començà a conèixer llurs tècniques i remeis. En els setges de Gibraltar i Oran devia comprovar la utilitat del *Elaboratori Galeno Chimico Pharmaceutico*, dirigit per l'apotecari major Francisco Ramós.

El segon factor fou el destí a Cadis (i Sevilla, on participa en sessions de l'Acadèmia de Medicina y otras Ciencias, amb Jordi Juan, Gaviria i d'altres), que en l'època era el punt d'arribada i distribució per tota Europa de les drogues d'Amèrica (quina, tolú, guaiac, sarsaparilla, etc.). Tant a l'Hospital de Cadis com més tard en el Reial Col·legi de Cirurgia que fundà Virgili o en els seus quatre viatges a Amèrica, entra en contacte amb els nous medicaments d'origen vegetal.

El tercer factor fou l'estada a París al costat de Le Dran, Le Car, Petit i d'altres, amb tot l'esperit de l'empirisme practicat al "Jardin des Plantes", on capta perfectament els últims aspectes de les grans polèmiques entre metges i cirurgians, entre galenistes i iatroquímics, entre els partidaris i els antagonistes en l'ús d'antimonials, entre el galenista Patin i el iatroquímic Turquet de Mayerne, (que es degué refugiar a Anglaterra, on fou decidit en la redacció de la revolucionària *Pharmacopea Londinensis*), etc. Ben segur que Virgili, que havia preparat el viatge en menys d'una setmana, no perdé ni un sol minut d'aquell meravellós escenari parisenc, polèmic i, per tant, enriquidor.

Un quart factor en la seriosa consideració dels medicaments moderns, químics, per part de Virgili, cal buscar-lo en la seriosa implantació dels seus col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona en hospitals consolidats, amb una llarga tradició. Val a dir que entre Cadis i Barcelona hi havia diferències. Així, abans d'arribar Virgili a Cadis, a l'hospital la preparació i l'administració de medicaments era deficient:

*(...se equivocan y no daban a los debidos tiempos la aplicación de los medicamentos, dando purga a quien no se le había mandado, sino orchara, por no ser inteligentes los enfermeros)*, Diputación de Sanidad en el Hospital Real de Cádiz, 13 de Abril de 1727, "...se reconoció la botica de dicho hospital y en ella no se halló método formal de recetas y estar escasa generalmente de todos los medicamentos..."; Actas del Cabildo de 2 de Julio de 1728.)

En canvi, a Barcelona, a l'Hospital de la Santa Creu, hi havia metges i cirurgians com Thomas, Milans, Rosell, Puig, etc., i apotecaris experimentats com Pasqual i Llobet (1677) i Olzina (1741).

Quasi cent anys abans que Virgili fundés el Col·legi de Cirurgia de Barcelona, a l'esmentat Hospital era vigent el formulari anomenat *Particulares Medicamentorum descripciones* (1677), amb medicaments preferentment galènics, però amb un principi de fórmules i procediments químics. Així se cita l'esperit de vitriol (destil·lat amb alambí), el lapis prunella seu cristallum minerale, el nitrum puri, el flores sulphuris, els aceti rosati, la tutia preparada, la cerussa, els sublimati, les salis essentiales, idest cremor seu les cristalli tartari, l'unguentum mercurii expertum, l'aluminis usti, l'aluminis rupei, el Spiritus sulphuris campanarius (...destil·letur...), l'agua aluminosa, luto sapientia (ut adiunt chymicos). Amb aquest aclariment ens indica que l'autor estava familiaritzat amb els químics.

És a dir, ja se citen dos "esperits", "aigües", etc., formes introduïdes per la química farmacèutica. Si això passava el 1677, no cal dir que el 1741 els medicaments químics (com diverses aigües simples i compostes), "spagíria", o medicaments pròpiament dits químics (vg. antimoni diaforètic, antimoni diaforètic marcial, mantega d'antimoni, aetiops, croccus, calomelanos, etc.; esperits, olis destil·lats, sals, elixirs, extractes, etc.; abunden abastament).

En l'edició de 1749 del *Synopsis Formularum* hi consten 430 receptes, amb 31 cites de Lemery, 5 de Mynsicht, 4 de Quer-

## Discurs d'ingrés

# LA TERAPÈUTICA EN TEMPS DE PERE VIRGILI: MEDICAMENTS EMPRATS PER PERE VIRGILI I ELS SEUS DEIXEBLES<sup>a</sup>

J. Bech

Excel·lentíssim Senyor President, Digníssimes Autoritats, Excel·lentíssimes Sres. i Srs. Acadèmics, Senyores i Senyors:

És per a mi un gran honor haver estat elegit Membre Corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona.

Amb emoció, Excel·lentíssims Senyors, us paleso la meva profunda gratitud, ja que tan alta distinció s'ha d'atribuir, més que als meus mèrits, a la vostra amistat i benevolença.

Cal subratllar el meu profund agraïment als Excel·lentíssims Srs. Acadèmics que em van proposar com a candidat.

Dedico aquest breu discurs a la meva estimada esposa, Joana, per la seva inesgotable comprensió i generositat davant del sacrifici que li suposen les meves moltes hores substretes a ella i a la família.

L'elecció del tema no ha estat difícil, ja que es celebra aquest any el tricentenari del naixement del cirurgià Pere Virgili, que més que renovar, en realitat, va crear la cirurgia "moderna" a l'imperi espanyol del s. XVIII. Amb motiu d'aquesta celebració, eminents personalitats han dictat a Tarragona, Vilallonga del Camp (lloc de naixement de Virgili) i Barcelona esplèndides conferències sobre diferents aspectes biogràfics i de la immensa obra realitzada pel cirurgià vilallonguí, però crec que ningú ha tractat el tema que avui intentaré desenvolupar: "*La terapèutica en temps de Pere Virgili: medicaments emprats per Pere Virgili i els seus deixebles*". (Val a dir que, per diverses raons, ja m'he ocupat d'altres aspectes de Virgili en treballs precedents, [1967, 1985 i 1985b]).

Òbviament, la *Terapèutica* (*latus sensus*) de l'època comprenia la *Dietètica*, la *Cirurgia* i la *Farmàcia*.

En cap moment el gran cirurgià, creador dels reials collegis de cirurgia de Cadis i Barcelona, va menystenir els medicaments. Ans al contrari, manifestà que sobre la porta del Reial Col·legi de Cadis, que acabava de crear, escauria posar-hi els "atributs de la cirurgia, que són: la prudència, la *farmàcia*, el ferro i el foc". L'estreta relació entre cirurgia i farmàcia, recordada oportunament per Virgili, no era cap descobriment i aquests lligams venien de molt lluny. Tots els cirurgians des de la més remota antiguitat en llurs obres incloïen la curació pels medica-

ments i pel ferro. Bons exemples en són els tractats de Teodor, Salicet, Lanfranc, Chauillac, Paré, etc.

Pere Virgili neix a les acaballes del segle XVII, l'any 1699, i mor el 1776. Per tant el nostre estudi se centra en el segle XVIII, però inclou a manera d'antecedents al·lusions al segle XVII. Això permetrà situar millor les circumstàncies de l'evolució de la "matèria mèdica" en l'entorn de Virgili i deixebles.

De bell antuvi cal aclarir que les fons d'informació primària han estat els dos formularis emprats a l'Hospital de la Santa Creu, *Particulares Medicamentorum*, de Joan Pascual i Llobet (1677) i la *Synopsis Formularum* de Milans Rosell, amb el *Catàlegus Medicaminum* de l'apotecari Hemeteri Olçina (1741), la *Pharmacopea Cathalana* de Joan Alós (1686), tres cartes de Virgili en què sol·licita medicaments des d'ultramar a l'Intendent de Cadis (1740, 1743, 1744), la *Farmacopea de la Armada* de Leandro de Vega, Cadis (1759), el *Codex Formularium Chirurgis* (1771), *Principis de Cirurgia* de Francisco Puig (1753), *Tratado Theorico-Practico de Materia Medica* de Juan Rancé (1773), *Tratado de las enfermedades de los ojos* de Domingo Vidal (1785), i *Avisos sobre el método de recetar* de Puig (1769). També s'han consultat un projecte d'Hospital Militar de 1716, Tarifes des 1674 a 1755, i farmacopees dels s. XVII i XVIII (*Codex*, 1638; Donzelli, 1675; Charas, 1676; Lemery, 1645; *Farmacopea Matritensis*, 1739; Loches, 1721. etc.). Com a literatura secundària, s'han emprat treballs propis (Bech, 1967, 1985a, 1985b, 1999, en premsa; Bech i Grau 1998, Bech et al. 1998).

A priori podria semblar que per a Virgili, home d'acció, eficaç i agosarat -practicava la litotomia (o extracció de càlculs de la bufeta de l'orina) en menys de tres minuts-, el tema dels medicaments (amb llur laboriosa preparació, segons l'art) fos quelcom fútil i secundari.

En la present aportació intentaré palesar que no només tenia molt clara la importància dels medicaments, sinó que estava imposat en els remeis moderns, és a dir, ja coneixia i emprava medicaments *químics*.

Algun autor dels que han intervingut en els citats actes de commemoració em sembla recordar que va dir que Lacombe va explicar, en el setge de Gibraltar, al jove i poc experimentat Virgili, que més enllà dels Pirineus hi havia una cirurgia, i se sobreentén una medicina, farmàcia, etc., molt més capdavan-

<sup>a</sup> Discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 16/11/1999.

tera que la rudimentària que el vilallogui havia experimentat a Tarragona i València.

Aquesta afirmació s'ha de matisar, ja que malgrat el gran endarreriment que va comportar la pragmàtica de Felip II (Aranjuez, 22 de novembre de 1559), en prohibir als súbdits de viatjar a l'estranger per a estudiar, a la Corona d'Aragó ni havia una riquíssima tradició. Només cal recordar les exímies obres de Llull, Arnald de Vilanova, Rupescissa, Bernat Despuig, Johan de Vic, Lluís Alcanys, Pere Pintor, etc., i l'influència de les escoles de Montpeller i Salern, entre d'altres.

La Concòrdia de Barcelona (1511), segona farmacopea més antiga del món, no va aparèixer per generació espontània, sinó com a fruit madur de l'alta tradició científica forjada pels ciutats precursors. Molt abans que l'estrident Paracels, a la fi del s. XIV, inventés la iatroquímica o spagíria, ja Arnald de Vilanova (1240-1311) l'havia practicada 200 anys abans. Només cal llegir atentament i aparelladament les seves *Opera Medica* i *Rosarius philosophorum* per a copsar com parla magistralment de "fermentacions", "destil·lacions", "sublimacions", "tintures", "olis", "vins", "elixirs", "arcans", etc.

La medicina catalana dels segles XIII i XIV fou un referent per a l'Europa culta, nombrosos autors la citen. En nom de la brevetat, només n'aportaré un exemple: la de l'eminent metge florentí, Marsili Ficino, que a les pàg. 301, 340, 347, etc., de l'obra *De Vita Libri tre*, amb gran elogi, pren model del que feien "doctores catellani (o catellanorum)".

Però no fou tan sols aquesta gloriosa tradició la que va influir en la formació iniciàtica de Pere Virgili a Tarragona. Quatre factors més completaren la sòlida formació del cirurgià.

D'aquests, el primer, encara que tràgic per al destí global de la nació catalana, fou decisiu per al jove Virgili. Em refereixo a la fi de la guerra de successió, amb l'ocupació per les tropes castellanes i franceses. Dins les últimes hi havia cirurgians, metges i apotecaris que coneixien les obres de Quercetà (1544-1609), Van Helmont (1577-1644), Sennert (1572-1637), Riveri (1589-1655), Batei (1608-1669), Renodeus, Bauderon (1540-1623), Charas, Sauvageon (1670) i Lemery, entre d'altres.

Els sanitaris francesos, com ara el cirurgià Sorel i Abolin, que era l'apotecari major de les tropes que assetjaren Barcelona, i fins i tot alguns catalans, com Joan Minuart i Gabriel Ribals, es queden a servir amb les tropes de Felip V. A Tarragona, a casa del cirurgià Gabriel Riera o bé a l'hospital, Virgili començà a conèixer llurs tècniques i remeis. En els setges de Gibraltar i Oran devia comprovar la utilitat del *Elaboratori Galeno Chimico Pharmaceutico*, dirigit per l'apotecari major Francisco Ramós.

El segon factor fou el destí a Cadis (i Sevilla, on participa en sessions de l'*Acadèmia de Medicina y otras Ciencias*, amb Jordi Juan, Gaviria i d'altres), que en l'època era el punt d'arribada i distribució per tota Europa de les drogues d'Amèrica (quina, tolú, guaiac, sarsaparrilla, etc.). Tant a l'Hospital de Cadis com més tard en el Reial Col·legi de Cirurgia que fundà Virgili o en els seus quatre viatges a Amèrica, entra en contacte amb els nous medicaments d'origen vegetal.

El tercer factor fou l'estada a París al costat de Le Dran, Le Cat, Petit i d'altres, amb tot l'esperit de l'empirisme practicat al "Jardin des Plantes", on capta perfectament els últims aspectes de les grans polèmiques entre metges i cirurgians, entre galenistes i iatroquímics, entre els partidaris i els antagonistes en l'ús d'antimoniols, entre el galenista Patin i el iatroquímic Turquet de Mayerne, (que es degué refugiar a Anglaterra, on fou decisiu en la redacció de la revolucionària *Pharmacopea Londinensis*), etc. Ben segur que Virgili, que havia preparat el viatge en menys d'una setmana, no perdé ni un sol minut d'aquell meravellós escenari parisenc, polèmic i, per tant, enriquidor.

Un quart factor en la seriosa consideració dels medicaments moderns, químics, per part de Virgili, cal buscar-lo en la seriosa implantació dels seus col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona en hospitals consolidats, amb una llarga tradició. Val a dir que entre Cadis i Barcelona hi havia diferències. Així, abans d'arribar Virgili a Cadis, a l'hospital la preparació i l'administració de medicaments era deficient:

*(...se equivocan y no daban a los debidos tiempos la aplicación de los medicamentos, dando purga a quien no se le habia mandado, sino orchata, por no ser inteligentes los enfermeros)*, Diputación de Sanidad en el Hospital Real de Cádiz, 13 de Abril de 1727, "...se reconoció la botica de dicho hospital y en ella no se halló método formal de recetarlos y estar escasa generalmente de todos los medicamentos...", Actas del Cabildo de 2 de Julio de 1728.)

En canvi, a Barcelona, a l'Hospital de la Santa Creu, hi havia metges i cirurgians com Thomas, Milans, Rosell, Puig, etc., i apotecaris experimentats com Pasqual i Llobet (1677) i Olzina (1741).

Quasi cent anys abans que Virgili fundés el Col·legi de Cirurgia de Barcelona, a l'esmentat Hospital era vigent el formulari anomenat *Particulares Medicamentorum descripciones* (1677), amb medicaments preferentment galènics, però amb un principi de fórmules i procediments químics. Així se cita l'esperit de vitriol (destil·lat amb alambí), el lapis prunella seu cristallum minerale, el nitrum puri, el flores sulphuris, els aceti rosati, la tutia preparada, la cerussa, els sublimati, les salis esentia-lis, idest cremor seu les cristalli tartari, l'unguentum mercurii expertum, l'aluminis usti, l'aluminis rupei, el Spiritus sulphuris campanarius (...destil·letur...), l'agua aluminosa, luto sapientia (ut adiunt chymicos). Amb aquest aclariment ens indica que l'autor estava familiaritzat amb els químics.

És a dir, ja se citen dos "esperits", "aigües", etc., formes introduïdes per la química farmacèutica. Si això passava el 1677, no cal dir que el 1741 els medicaments químics (com diverses aigües simples i compostes), "spagíria", o medicaments pròpiament dits químics (vg. antimoni diaforètic, antimoni diaforètic marcial, mantega d'antimoni, aetiops, croccus, calomelanos, etc.; esperits, olis destil·lats, sals, elixirs, extractes, etc., abunden abastament).

En l'edició de 1749 del *Synopsis Formularum* hi consten 430 receptes, amb 31 cites de Lemery, 5 de Mynsicht, 4 de Quer-

cetani, 4 de Fuller, 4 de Silvio, 3 de Paracels, 3 de Crollio, 2 de la *Pharmacopea Londinensis*, 2 de Charas, etc. És a dir, la *farmàcia química* ja precedia en uns anys a la fundació del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona 1764 per Pere Virgili.

Fins aquí els documents anteriors a Virgili.

Del propi Virgili tenim molts testimonis directes de l'estimació pels medicaments i pels apotecaris i el seu art.

Així en els "Estatutos del Real Colegio de Cádiz (1748)" hi consta: "Siendo preciso que estos colegiales entiendan y sepan alguna cosa de la composición de los remedios y el modo de dispensarlos, será obligación del Boticario Inspector de Medicinas avisar al Cirujano Mayor cuando haga la composición de Medicamentos, para que concurriendo los Colegiales explique los Simples que entren en ella, el modo de hacer la dispensación, la dosis y las virtudes. Por este trabajo, quiere el Rey que se abone mensualmente al Boticario Inspector, 10 escudos de vellón además de su sueldo..."

I en un escrit de Virgili del 7 de Juliol de 1750 sobre l'equipament dels vaixells diu:

"...La medicina en el supuesto de ir un boticario embarcado y pagado por S.M. se podría comprar las simples y prepara aquellos que fueren menester, como de los absorbentes, pulverizar aquellos que deben servir para los electuarios y confecciones, "destilar algunos espíritus" (aclariment eloqüent de la formació química del savi vilallongu) i poner y formar las pildoras, los emplastos y todo aquello que es menester tiempo y trabajo..."

"...aceite para la botica...", "...el asentista de las cajas de medicina... Será de la obligación del Asentista de proveer todas las medicinas simples y compuestas, aguardiente..."

"... Se le pagará el sueldo de 25 escudos y dos raciones diarias a un boticario durante la campaña, para que reemplace y guarde la medicina, el cual servirá de apoderado o asentista el que será probado por el Boticario Inspector. Dicho boticario, tendrá obligación de asistir a la visita del Cirujano en el navio que estuviere embarcado, para escribir la medicina que dicho Cirujano mandare y distribuirla por su mano a los Hospitales que le fuere mandado y asimismo, si se pone Hospital en cualquier paraje que sea por cuenta de S.M., tendrá la obligación de trabajar lo que fuere menester en la composición y conservación de la Medicina (aquesta expressió és clar indicatiu que reconeix el dur i delicat treball de l'apotecari).

"... Se dará casa o almacenes en los puertos que embarcaren los navios de cuenta de S.M. para poner las cajas y lugar proporcionado, para trabajar la medicina que fuese menester reemplazar. Se le dará buque para que pueda embarcar la medicina de repuesto... etc".

També Virgili es preocupa d'enviar becaris a París, Bolonya i Leyden i que, a més de les disciplines pròpiament mèdiques i quirúrgiques, estudiïn botànica i química... I proposa que " se confiés a Don José Selvarresa la plaza de Maestro de Química".

Altres bon exemple d'interès de Virgili pels medicaments "químics" és la petició que Monsieur La Planche, que havia de tre-

ballar pensionat en un laboratori a Madrid i que sembla "...hasta el presente no le ha dado destino...por no haberse finalizado o formalizado el Laboratorio que se intentaba establecer". "Las composiciones que en Cadiz se han visto de él, de medicamentos exquisitos, están trabajados con tal inteligencia y perfección, que no se encuentran semejantes en España...conviene muchísimo...se le mandase venir a Cadiz... En este tiempo puede formar a los discipulos y para que no carezcan enteramente de sus instrumentos de vidrio para las operaciones químicas...": "...que de Madrid traiga un juego de morteros de hierro de los que estan en la Casa de la Geografía... y para hacer las operaciones químicas... orden al Intendente para que mande librar... lo que La Planché diga sea necesario para sus ingredientes. Todo lo cual hago presente a la V.E. para que disponga...". Aquest final d'escrit, a més, és un bon exemple del tarannà diplomàtic de Virgili. Una altra prova de l'interès de Virgili pels medicaments es troba en el Títol 7è, sobre els exàmens, dels Estatuts del Reial Col·legi de Cirurgia: En l'Examen 8è diu " Se interrogará de los medicamentos simples i compuestos, tanto de los internos como de los externos y de los medicamentos quirúrgicos simples y compuestos; y particularmente se preguntará de los externos, como son emolientes o suavizantes, resolutivos, emplastos de diferente naturaleza, cataplasmas, fomentos, aceites, bálsamos simples y compuestos y de las virtudes, dosis y efectos".

D'especial relleu il·lustratiu del coneixement que Virgili tenia dels medicaments són tres cartes (de 1740, 1743 i 1744), en les quals d'Amèrica demana reposició de medicaments, sempre amb afirmacions que indiquen un ple coneixement de la matèria; "...porqué encontramos toda la medicina que en ellos contenían fuera de estado de poder ser usada por lo que fué preciso proveerlas de nuevo... de la mucha calor y humedad de este País..."

En la del 26 d'abril de 1744, escriu: " Pongo los Remedios Simples por cuanto estos se conservan mucho más tiempo que los Compuestos los que se podrán trabajar cuando se hayan menester pues tenemos en la escuadra dos Boticarios y estos podrán elaborarlos..."

Hi ha llistes amb el nom i el pes o volum del que demana.

Demana tant medicaments galènics com químics. Així a les cartes s'hi troben, entre d'altres, les drogues següents: Aceites, Agua rosada, agua fuerte, minio, cardenillo, alcanfor, soliman, azogue, nitro, sal de tartaro, sal amoniaco, tintura de incienso, tintura de almáciga, vitriolo de Chipre, canela, azafran, alumbre de roca, borax, ruibarbo, bálsamo de copaiba, espíritu de nitro, espíritu vitriolado, espíritu de terebinta, sal catartica, sal de saturno, antimonio crudo, antimonio diaforético, benjui, etc. Respecte dels seus deixebles, a la *Farmacopea de la Armada* de Leandro de Vega (Cadis, 1759), es classifiquen els medicaments per llur funció: digestius, emètics, purgants, alterants i purgants, vermífugs, expulsius, etc. i la llista és extensa, amb increment dels medicaments químics, com: "tártaro vitriolato, sal de amoniaco, cremor tártaro, etiope mineral, tártaro mar-

cial, tártaro emético, mercurio dulce, sal prunella, azafrán de Marte aperitivo, antimonio crudo, etc."

I també els provinents d'Amèrica: "zarzaparrilla, raiz de hipecacuana, pulpa de tamarindos, raiz de mechoacan, canela, serpentina virginiana, quina, palo sasafrás, granos de cacao, etc." Cita a Bateí, Ferneli, Fuller, Palacios, Baglivi, Charas, la Farmacopea Augustana, però també a Mesue.

Del Col·legi de Cirurgia de Barcelona és el *Codex Formularum Chirurgis* (1771), en el qual se citen bastants fórmules de Fuller, algunes de Galé, de Vigo i Helvetio.

En realitat, l'obra més completa i pensada és el *Tratado Theorético-Práctico de la Materia Médica* de Juan Rance (1773) en tres volums. En la Introducció afirma "No he entrado en la larga y confusa exposición de un sin número de medicamentos compuestos, que se encuentran en las Pharmacopeas, porque creo que no es en las grandes composiciones donde se deben buscar siempre los tesoros de la salud; pocos remedios bien empleados y la Naturaleza, bastan..."

Queda palesa la seva posició anti-polí-farmàcia de Mesue i Avicena, però és una obra completa i equilibrada entre el galenisme i el quimisme.

"...dexamus...opiniones erroneas, examinemos solamente los dos pareceres que tienen oy algun credito...". Estos dos pareceres son el de los Chemicos, que creen que los medicamentos obran por sus principios, y el de aquellos que piensan que la virtud de los medicamentos es debida a sus moléculas integrantes primarias o secundarias.

Cita sovint Staahl, Hoffman i Boerhaave.

Classifica els medicaments en interns i externs. Entre els primers distingeix nombroses seccions. Així, la primera la dedica als "evacuants", amb un primer capítol de purgants. Entre aquests hi ha: *sal de Epsom*, seu *anglicam vel catharticum amarum*, *sal armoniaco* penetrada per el *azeite de vitriolo*, *sal vegetabile* seu *tartarum solubile*, *sal gemma*, *sal admirable de Glaubero*, *sal de duobus vel arcanum duplicatum*, *sal polycresta de Seignette*, etc.

Cronològicament acabo amb els medicaments de l'obra de Domingo Vidal (1785) -*Tratado de las enfermedades de los ojos*- que conté un gravat de l'efígie de Virgili (ja mort el 1776). També és assenyada la introducció "...Las formulas son pocas, pero he procurado escoger las más simples y eficaces; en la inteligencia que las que el Cirujano instruido sabe formarse a la cabecera del enfermo suelen ser siempre las mejores...". Naturalment, per la data (1785), hi ha un increment de medicaments químics (vg: *agua mercurial*, *manteca de antimonio*, *pedra infernal*, *tutia*, *vitriolo blanco*, *sal amoniaco*, *alumbre crudo*, *agua de cal*, *la caustica de Lemery*, *aguas destiladas de Solano*, *emplasto de cerusa*, *emplasto de Vigo con mercurio*, *espíritu de vitriolo*, *sal de Saturno*, *tutia*, *etiopie mineral*, *aguila alba*, *azufre vivo*, *azafrán de los metales*, *pedra medicamentosa de Crollio*, *preparaciones de plomo*, etc.) No hi manquen les drogues americanes, tals com "sarsaparilla, tintura de benjuí, pildoras balsamicas del Perú, id. de Tolú, coci-

miento de leños sudoríficos de guayaco, etc.". Ni les curioses, com ara: "esperma de ranas, el mercurio extinguido con saliva, agua de pollo, agua de nieve bien fria, agua tibia, sangre de pichón, grasa reciente de vivoras, cáscaras de huevo calcinadas, estiercol de lagarto, polvos de millepedes". I d'altres amb cites d'autors "químics", com Charas, Lemery, Crollius, o bé clàssics com Cels, Rasis, Paré, Aquapendente. Força sovint cita sagnies, lavatives, purgants, bon règim, dieta i quietud.

Un coetani de Virgili, el Padre Feijoo, escrivia:

"Oh, quanto más importa para los aciertos de la cura, la experimental penetración de la naturaleza y qualidades de los remedios, que el vano aparato de los silogismos y escolastica discusión de las cuestiones teóricas. El conocer prácticamente las armas con que se ha de combatir la dolencia ¿Como puede menos de importar mucho para expugnarla? Con una pequeña piedra mató David al gigante..."

El dinàmic i aferrissat treballador Virgili no tingué pas temps d'escriure i polemitzar com el P. Feijoo; més aviat va escriure pocs articles o llibres, però sí moltes cartes, reglaments, programes d'estudis, peticions, etc. i sobretot va operar amb rapidesa i precisió i fou un planificador i organitzador perfecte i executor constant, amb l'obra dels modèlics col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona (i indirectament en el de Madrid), i va ésser també capdavanter a enviar becaris a l'estranger, amb un seguiment detallat del seu aprofitament. En definitiva, va renovar radicalment la cirurgia espanyola i ens llegà institucions i deixebles, com Leandro de Vega, Diego Velasco, Francisco Villaverde, Canivell, Rancé, Lacaba, Vidal, Gimbernat, Grassot, Ribas, Capdevila, etc., i va influir en personalitats científiques, com Jordi Joan, Ulloa, Celestino Mutis, Ruiz, etc.

Quan de nen en Pere jugava a tirar palets als gorgs del "riueta" vora l'ermita del Roser de Vilallonga, no podia imaginar que la munió de gracioses ones que provocaven els impactes en l'aigua eren una premonició dels molts fets transcendents que més tard va causar i de la constel·lació de brillants deixebles que va formar per a la cirurgia de la Il·lustració.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Aios, Joan (1686). *Pharmacopea Cathalana sive Antidolarium Barchinonense*. Barcelona.
- Anonim (1769). *Proyecto de Hospital Militar*.
- Arnald de Vilanova (1505). *Opera*. Lió.
- Bech J (1967). Sinopsi biogràfica de Pere Virgili. Treball inedit d'Historia de la Ciència. Facultat de Biologia.
- Bech J (1985a). Precisió sobre la ubicació de Pere Virgili en els anys 1732 a 1735 i hipòtesi sobre els motius del lloc d'enterrament de Virgili a Barcelona. *Gimbernat* 14: 43-47.
- Bech J (1985b). Sobre els privilegis de noblesa de Castella i "Fuero de hijodalgo" concedits per Ferran VI a Virgili i l'ús d'aquests a Barcelona. *Gimbernat* 14: 49-59.
- Bech J (2000). De la farmàcia dogmàtica a la farmàcia química i la transició a Catalunya. *Discurs Inag. Curs 2000*. Reial Ac. Farmàcia de Catalunya. 11: 51.
- Bech J, Grau C (1998). *Literatura Farmaceutica emprada a Catalunya en el període 1600-1750*. BSAHCF, 17: 83-105.

- Bech J, Tarragó T, Grau C (1996). *Obras de Medicina, Farmàcia i Ciències Físiques, Químiques i Naturals de l'inventari de 1740* (Manuscrit num. 1394 catalog per títols de la B.U.B.) del convent dominicà de Santa Caterina de Barcelona. Gimbernat. 26: 99-120.
- Bedel Ch, Huard P (1988). *Medicine et Pharmacie au XVIIIème siècle*. Hermann. Paris.
- Charas M (1676). *Pharmacopée royale, galénique et chymique*. Paris.
- Codex medicamentarius seu pharmacopoea Parisiensis (1638). Paris.
- Codex Formularium Chirurgis (1771). Cadiz.
- Danon J (1978). *Visió històrica de l'Hospital General de la Santa Creu de Barcelona*. Fund. Vives Casajuana. Barcelona.
- Donzelli G (1675). *Teatro farmaceutico, dogmatico, e spagirico*. Napols.
- Lemery N (1697). *Pharmacopée Universelle*. Paris.
- Loeches J de (1721). *Tyrocinium pharmaceuticum theorico practicum galeno-chymicum*. Madrid.
- Marcili Ficino (1529). *De vita*. Libri tre. Basilea.
- Milans, Bonaventura, Rosell, Carolus Vicentius (1741). *Synopsis formularum medicarum*. Barcelona.
- Olçina, H (1741). *Catalogus Medicaminum*. In *Synopsis Formularum*.
- Palacios y Bayo F (1706). *Palestra pharmaceutica, chymico-galenica*. Madrid.
- Pascual Lobet J (1677). *Particulares Medicamentorum Descriptiones ... Barcinonae*. Pharmacopoeia Matritensis (1739). Madrid.
- Puig I (1753). *Principios de Cirurgia*. Barcelona.
- Puig F (1769). *Avisos sobre el metodo de recetar*.
- Rancé J (1773). *Tratado theorico practico de la materia medica*. 3 vols. Barcelona.
- Riera J (1976). *Cirugia española ilustrada y su comunicaci3n con Europa*. Univ. Valladolid.
- Tarifa o Memorial dels preus que de les medicinas deven sols exigir los apotecaris del present Principat de Cathalunya (1674). Per lo Magnific Dr. Ramon Monnar. Barcelona.
- Tarifa Nova en los preus de las medicinas dels Apotecaris del present Principat de Catalunya (1686). ... per ordre del Magnific Doctor Joan Alos... Barcelona. 26pp.
- Tarifa Nova en los preus de las medicinas dels Apotecaris del present Principat de Catalunya (1696). ... Dr. Joseph Christofol Tixedas y Sabater... Barcelona. 26pp.
- Tarifa y nou redres en los preus de las medicinas . tant simples, com compostas, etc. 1702 ...Dr. Francesch Sanpera... Barcelona. 55pp.
- Tarifa y arancel de Medicinas (1718) Dr. Sebastian Greagh. Barcelona. 52pp.
- Tarifa y arancel de Medicinas (1724) Dr. Sebastian Greagh. Barcelona. 36pp.
- Tarifa y arancel de Medicinas (1727) Dr. Sebastian Greagh. Barcelona. 40pp.
- Tarifa y arancel de Medicinas (1730) Dr. Sebastian Greagh. Barcelona. 39pp
- Tarifa y arancel de Medicinas (1733) Dr. Sebastian Greagh. Barcelona. 39pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1737) Dr. Thomas Clarass3 y Vilar. Barcelona. 44pp.
- Tarifa y arancel de Medicinas (1740) Dr. Thomas Clarass3 y Vilar. Barcelona. 44pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1743) Dr. Thomas Clarass3 y Vilar. Barcelona. 44pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1749) Dr. Thomas Clarass3 y Vilar. Barcelona. 43pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1752) Dr. Thomas Clarass3 y Vilar. Barcelona. 43pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1754) Dr. Antonio Pla. Barcelona. 43pp.
- Tarifa o Nueva Instrucci3n (1755) Dr. Antonio Pla. Barcelona. 42pp.
- Vega L de (1759). *Pharmacopoea de la Armada*. Cadiz.
- Vidal D (1785). *Tratado de las enfermedades de los ojos*.
- Vidos y Mir3 J (1720). *Medicina y Cirugia Racional y Espagirica*. Zaragoza.
- Virgili P (1740, 1743, 1744). *Tres cartes manuscrites*. Archiu de Simancas.



# NECROLÒGIQUES

## Santiago Vidal i Sivilla

(Talarn 1916-Barcelona 2000)

Per sort o per desgràcia, segons com es miri, he hagut de fer i llegir moltes necrològiques. És el tribut a la longevitat i a l'haver tingut molts i bons amics. Un d'aquests fou sens dubte el Doctor Santiago Vidal i Sivilla. Ens coneguèrem a la fi de la guerra, en retornar al carrer de Casanova, després de tres anys d'absència. Ell estudiava un curs davant meu, però ens veiem sovint perquè aleshores els estudiants de fisiologia i farmacologia estàvem junts als vells locals del desaparegut Institut de Fisiologia de Pi Suñer i Bellido. Acabada la carrera, tots dos seguirem camins paral·lels, ell a Fisiologia amb el Dr. Jiménez Vargas i jo a Farmacologia amb el meu mestre García-Valdecasas.

En aquells moments hi havia una gran activitat al departament de Fisiologia. A més del Dr. Vidal i Sivilla, s'hi trobaven el Dr. Pié, que després l'acompanyà a les oposicions que guanyaren, i noms més tard tant coneguts com el Dr. Paravisini, el Dr. Prandi, el Dr. Giménez-Camarasa, la Dra. Jurado i altres.

Encara recordo que poc abans d'anar-se'n a Madrid tinguérem una conversa a les portes de la Facultat. Ell tenia la preocupació normal de l'opositor i jo, que ja en tenia dues oposicions a les espatlles, li deia que el que cal és anar-hi i que el que no s'han de donar mai són facilitats als competidors. Era l'any 1957 i Vidal obtingué merescudament la Càtedra. Estigué un any a Cadis, que tan bé coneixem alguns de nosaltres, ja que aleshores solia ésser la porta d'entrada dels catedràtics. Al cap d'un any, el 1958, ocupà la Càtedra de Fisiologia de Barcelona, vacant per la marxa del Professor Jiménez Vargas, que se n'anà a Pamplona, on romandria fins a la seva jubilació.

Molts anys de permanència a Barcelona permeteren al Dr. Vidal i Sivilla desenvolupar una tasca important. Tingué el mèrit d'envoltar-se de meritoris col·laboradors i deixebles, als quals empenyia i donava sempre oportunitats. Prova d'això són els fisiòlegs que han arribat al professorat després d'anys de treballar amb el Dr. Vidal i Sivilla, com el Dr. Carreras, el Dr. Gual, el Dr. Mezquita i el Dr. Segura, entre altres. Recordem també els col·laboradors del Dr. Vidal i Sivilla, desapareguts abans que ell, com el Dr. Oppenheimer, dels primers temps, que també col·laborà amb farmacologia, i el Dr. Domingo i la Dra. Benasco. En conjunt, una brillant escola que fa perviure la tasca del seu cap.

El Dr. Vidal i Sivilla tingué relacions continuades amb centres estrangers, on va assistir a nombrosos congressos i reunions. Fruit d'aquestes relacions fou l'interès per enviar els seus deixebles a complementar la seva formació a centres estrangers importants. Així envià, per citar sols alguns dels més caracteritzats, el Dr. Segura a Hamburg, on el trobarem el 1963, el Dr. Carreras a Kansas i el Dr. Mezquita a Houston. La majoria dels seus deixebles han fet una carrera brillant a la universitat o a l'exercici hospitalari i privat. Crear una escola no es tasca fàcil i la modèstia natural del Dr. Vidal i Sivilla no feia pensar als que no el coneixien de prop el que feia al llarg de la seva vida.

El Dr. Vidal i Sivilla tingué sempre, al costat de la seva vessant investigadora, molt present el deure de la docència. Promocionà tractats de fisiologia, com el de Rein-Schneider, que volia introduir a Espanya i, després, el del seu mestre, el Dr. Jiménez Vargas, ja que no considerava adient el sistema dels apunts. Com a investigador, treballà molt el tema de l'absorció intestinal, especialment dels sucres. Publicà treballs a revistes molt importants, sobretot a Espanya a la "Revista Española de Fisiología", i a l'estranger, als prestigiosos "Pflugger Archivs fur Biochemie". Fou assidu de congressos nacionals i internacionals, on presentava els seus treballs i els dels seus col·laboradors. Fou en resum, un científic constant la senzillesa del qual amagava la importància de la seva contribució a la fisiologia nacional.

Si això és, a grans trets, el seu aspecte professional, cal també considerar l'humà. Era un home de gran honestedat, que no deixava mai d'ajudar i donar possibilitats als seus deixebles, el que li permeté crear una veritable escola, de la qual tenim molts testimonis al nostre voltant. En el tracte personal era afable, parlava amb mesura i escoltava molt. Jo vaig tenir amb ell una relació molt bona, ens veiem sovint i teníem llargues converses sobre temes científics o personals. Podríem dir que, segons el precepte evangèlic, estimava els altres com a ell mateix. Era realment un home pacífic i fou un pare atent i un exemple per als seus fills.

Deixem en darrer lloc el seu pas per l'Acadèmia. Amb mèrits de sobres, ingressà a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (aleshores de Barcelona), el 20 de Febrer de 1983. el seu discurs fou sobre "Regulació de l'expressió genètica i diferenciació cel·lular en els eucariotes", subjecte que demostrava l'alt nivell de coneixements del nou acadèmic en un terreny fronterer de la embriologia, la bioquímica i la fisiologia Con-

testà el discurs d'ingrés un altre acadèmic, de florida parla, el Dr. Adolfo Azoy, que ja fa temps que ens deixà.

En recordar el volgut company i amic a la Facultat i a l'Acadèmia, no vull deixar de assenyalar la seva constància en participar a les activitats de l'Acadèmia i la seva important participació en la redacció de la nostra revista. Si volgués resumir el que fou el Dr. Vidal Sivilla, diria que fou una persona que féu sempre el que havia de fer amb dedicació i encert, i que era essencialment un home bo. Dedicant-li aquest record, sols em resta desitjar que descansi en pau, un tan bon i fidel amic i company.

Josep Antoni Salvà i Miquel

## Alfons Gregorich Servat (1916-2000)

El dia 22 de juliol va morir el molt il·lustre Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, Dr. Alfons Gregorich Servat. Tenia 84 anys d'edat. De tracte educat, culte i profundament liberal, defensava amb constància les seves conviccions mantenint, sempre, un gran respecte per als altres.

M'hi unia una vella, recíproca i ben demostrada amistat que es va iniciar quan ens vam conèixer en la dècada dels 40 a la Clínica Medica C del Prof. Dr. Gibert Queraltó; per això, glossar, en aquests moments, la figura del nostre estimat company, encara que representa per a mi una prerrogativa que agraeixo a la Junta Directiva, és un tristíssim deure.

El Dr. Gregorich va néixer a Barcelona el 31 de març de 1916. Feia poc que havia complert tres anys quan va morir el seu pare. La seva mare, a la qual adorava, va assumir la totalitat de la seva formació. Tots els seus estudis i el seu exercici professional mèdic es van desenvolupar a la seva ciutat natal.

El 1940 va obtenir la llicenciatura en Medicina i Cirurgia. Va acabar la carrera amb una bona formació clínica, adquirida del més admirat dels seus mestres, el Prof. Francisco Ferrer Soler-vicens. Va romandre vinculat a la Universitat a la Clínica Medica C de l'Hospital Clínic com a cap de sala d'homes. Amb una bona formació com a internista, decideix especialitzar-se en les malalties cardíaques que ja eren objecte d'atenció preferent en la clínica citada. Va formar part del grup de cardiòlegs joves amb Miguel Torner Soler, Ignacio Balaguer Vintró, José Ma. Morató Portell i José Paravisini, els treballs dels quals van facilitar que el Dr. Gibert Queraltó, director del grup, aconseguís del Ministeri d'Educació fundar l'Escola de Cardiologia de la Universitat de Barcelona que, en molt pocs anys, va assolir un gran prestigi nacional i internacional.

Gregorich va formar part del professorat de la mateixa i anys més tard va ser cap de secció de cardiologia en el Centre de Cardiologia Sant Jordi de la Diputació Provincial. Va prendre part activa en tots els cursos monogràfics impartits per l'Esco-

la, va dictar nombroses conferències, va assistir als congressos nacionals i internacionals de l'especialitat, on va presentar comunicacions i va publicar nombrosos treballs. Va ser un dels introductors a Espanya del tractament dels trastorns del ritme cardíac per mitjà de la desfibril·lació i va formar part, com a cardiòleg, en els cursos oficials de medicina esportiva. Va ser un dels fundadors de la Societat Espanyola de Cardiologia i President de la Secció de Cardiologia a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. El 1977 va obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Barcelona amb la tesi titulada "Història de la Mutual Mèdica de Catalunya i Balears". Amb aquesta sòlida formació, el Dr. Gregorich va adquirir un gran prestigi com a cardiòleg clínic i va desenvolupar una llarga obra assistencial, àmpliament reconeguda per la seva nombrosa clientela i molts companys que li recomanaven l'atenció dels seus pacients cardíacs.

Si l'obra professional científica i pràctica, i assistencial del Dr. Gregorich va ser exemplar, va desenvolupar també una gran activitat corporativa durant tota la seva vida. Impregnat per l'esperit i l'obra del Sindicat de Metges de Catalunya, va sentir la necessitat de continuar la seva obra en defensa dels interessos professionals i lluitar per una medicina social més justa i eficaç.

El 1945 va entrar a formar part de la comissió de defensa dels interessos professionals del Col·legi de Metges. Des del 1947 al 1952 va ser Vicepresident de la Comissió Assessora del SOE del Col·legi de Metges. Acudia a totes les assemblees del Col·legi i prenia part activa en les discussions plantejades.

El 1946 va entrar en el Consell d'Administració de la Mutual Mèdica de Catalunya i Balears. Va estar 40 anys en el Consell d'Administració de la Mutual Mèdica, els 12 últims com a President, càrrec que va exercir amb escrupolosa dedicació. Era un enamorat de la Mutual. Amb els seus consellers, va contribuir a l'ampliació dels grups de prestació de la Mutual, va mantenir-ne rigorosament l'estabilitat econòmica. Va cultivar sempre una bona entesa amb els col·legis de metges del seu àmbit i va ajudar que els locals socials d'aquests col·legis fossin adquirits en propietat. El 1982 va ser elegit Secretari de la Federació de Mutualitats de Catalunya i Balears.

El Dr. Gregorich, sensible, com acabo d'assenyalar a tot el referent a la Medicina Social i als seus problemes, va ser un admirador de la ingent obra mèdica assistencial realitzada pel seu entranyable i fraternal amic Dr. Josep Espriu Castelló, fundador dels Igualatoris Col·legials i pioner de la nova concepció del Cooperativisme Sanitari Integral. Va col·laborar en tots els números de la revista "Compartir", editada per la Fundació Espriu, que és l'òrgan d'expressió i expansió del Cooperativisme Sanitari Integral.

Últimament gaudia organitzant els anomenats "Dimecres Col·loquials" que s'imparteixen en el Casal Dr. Josep Espriu Castelló. Cada mes, ell dissertava sobre diversos temes culturals i biogràfics. El passat mes de maig va pronunciar la seva última conferència, sobre "William Harvey, metge àulic".

Referida molt breument la seva activitat mèdica assistencial i corporativa, vull ressenyar la seva relació amb l'Acadèmia.

El Dr. Gregorich va ser un col·laborador constant en les tasques d'aquesta Reial Acadèmia. Elegit Acadèmic Corresponent el 1956 solia assistir a les reunions científiques i hi va presentar comunicacions i conferències. El 1982 se li va concedir el premi Luis Sayé d'aquesta Real Acadèmia pel seu treball "L'obra històrica i literària de Jaume Peyrí i Rocamora, President de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona".

Va contribuir a obtenir ajudes econòmiques importants per a aquesta casa, fet pel qual el 1977 se li va donar el nomenament d'Acadèmic Protector.

El 1987 va ser escollit Acadèmic Numerari i el 12 de juny de 1988 va llegir el seu discurs d'ingrés, que va versar sobre "El Sindicat de Metges de Catalunya (1920-1940) i el seu llegat", que va ser contestat per l'Excm. Sr. President d'Honor el Dr. Belharmi Rodríguez Arias.

Gregorich estimava la Reial Acadèmia. Des del seu ingrés com a soci numerari, va assistir regularment a les sessions científiques. Va complir fidelment amb les obligacions i deures establerts en els estatuts. Tan de bo ens servís d'exemple a tots els membres numeraris que ocupem una butaca!

El febrer de 1989 va entrar a formar part de la Junta Directiva com a Secretari d'Actes, responsabilitat que va exercir escrupolosament fins al passat mes d'Abril en què ja debilitades les seves forces va demanar que se'l substituís. Recollia totes les dades de les sessions amb precisió, tenia molta cura de la redacció i era molt exigent en aconseguir la màxima precisió lingüística en català, l'escriptura del qual dominava com pocs de la seva generació. Les seves actes representen un esplèndid homenatge pòstum al gran Secretari d'Actes que va ser d'aquesta Reial Acadèmia el Dr. Alfons Gregorich Servat.

Va rebre diversos premis i distincions, entre altres el premi "Mèrit Mutualístic 1975" de la Federació de Mutualitats de Catalunya i Balears. Va ser nomenat Col·legiat d'Honor dels col·legis oficials de metges de Balears, Tarragona i Girona.

Aquesta relació incompleta dels mèrits del Dr. Gregorich és més que suficient perquè l'Acadèmia a la qual tan eficaçment va servir el recordi sempre amb afecte i estimació.

Al final de la seva vida va sofrir una greu malaltia i va afrontar els seus últims dies amb serenitat envejable.

L'Acadèmia s'uneix al dolor dels seus familiars i amics. Descansi en pau el nostre estimat i admirat Acadèmic.

Joaquim Tornos Solano

## **Enric Fernández Pellicer (1896-2000)**

El dia 28 de setembre de 2000 va morir als 104 anys d'edat el molt il·lustre Dr. Enric Fernández Pellicer. Durant la seva dilatada existència va assolir un gran prestigi tant per la seva for-

mació científica i el seu exercici professional exemplar com per la seva lluita constant en defensa dels interessos morals i materials dels metges. M'unia a ell una bona amistat que es va iniciar quan era President de la Secció de Jubilats del Col·legi de Metges (1972-1989) i ha continuat fins a la seva mort.

La Junta del Col·legi de Metges ha tingut l'atenció, cosa que agraeixo, de suggerir el meu nom per a glossar la vida i l'obra d'aquest gran professional, tasca fàcil i alhora trista.

El Dr. Enric Fernández Pellicer va néixer el 10 d'agost de 1896 a Porrera, al Priorat. Va voler ser metge i es va traslladar a Barcelona. Aquí va estudiar la carrera mentre es guanyava la vida com a dependent de farmàcia. El 1918 va obtenir el grau de llicenciat i l'any següent el de doctor a Madrid.

Va iniciar el seu exercici professional com a metge rural a Benifallet. El 1920 va guanyar per oposició la plaça de metge resident de l'antic Hospital de Sant Pau i va continuar després en el nou Hospital de Sant Pau on es va dedicar a tasques de laboratori d'anàlisis. A partir d'aleshores tota la seva activitat científica professional es va desenvolupar en el món del laboratori d'anàlisis clíniques, fins a arribar a ser Cap del Laboratori de Química Biològica de l'Hospital de Sant Pau (1922-1953) i Director del Departament de tots els laboratoris de Sant Pau fins a la seva jubilació, l'any 1966. També va ser director del Laboratori Municipal d'Anàlisis i professor adjunt de propedèutica clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona (1934-1939). Té nombrosos treballs publicats a les revistes de l'època. Citaré l'última conferència que va publicar quan ja tenia 84 anys sobre "Evolució de les Anàlisis Clíniques durant el període 1900-1950".

El Dr. Fernández Pellicer va assolir un gran prestigi en el seu exercici professional i va ser durant tota la seva llarga vida un lluitador infatigable en la defensa dels interessos morals i materials dels metges. Quan va acabar la carrera, la classe mèdica vivia temps difícils: desunida, maltractada per les empreses mercantils, el caciquisme rural, etc.

Fernández Pellicer es va afiliar de seguida al Sindicat de Metges de Catalunya fundat el 1920 i va participar activament en totes les tasques per a resoldre els greus problemes mèdico-socials del seu temps.

Va viure tots els avatars soferts pel Sindicat des de la seva fundació fins a la seva dissolució i va participar en la constitució de les seves tres institucions fonamentals. La Mutual Mèdica, la Cooperativa de Consum i la Caixa de Previsió i Crèdit. Va assistir com a Secretari del Sindicat (1924-1932) a la festa de col·locació de la primera pedra del Casal del Metge (5-III-1931) i a la inauguració oficial (3-XII-1932).

A la seva gran tasca desenvolupada en el Sindicat cal afegir que va participar i molt activament en totes les institucions afins a la professió. Va ser tresorer de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques (1934-1939), Vicepresident de la Societat Catalana de Biologia de l'Institut d'Estudis Catalans (1970), Acadèmic Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina (1932) i va ser President de Secció de Metges Jubilats del Col·legi de Metges

de Barcelona des del 1972 al 1989. Durant aquesta etapa es va preocupar constantment per tot el referent a la situació del metge jubilat. En aquelles dates va sentir la idea de construir una residència per a acollir metges necessitats d'ajuda. Era un plaer parlar amb ell i comprovar la passió que posava en la defensa de les seves idees i projectes. No es va poder portar a terme l'ambiciosa idea de la residència, però es van habilitar dos pisos amb aquesta finalitat. Va crear la Fundació Soler Daniel d'Auxili al Metge Pobre. Va ser una gran satisfacció per a ell que el seu fill Enric Fernández Simó continués la seva tasca com a membre de la nova Junta de la Secció de Metges Jubilats que presideix el Dr. Ramon Martínez Callen.

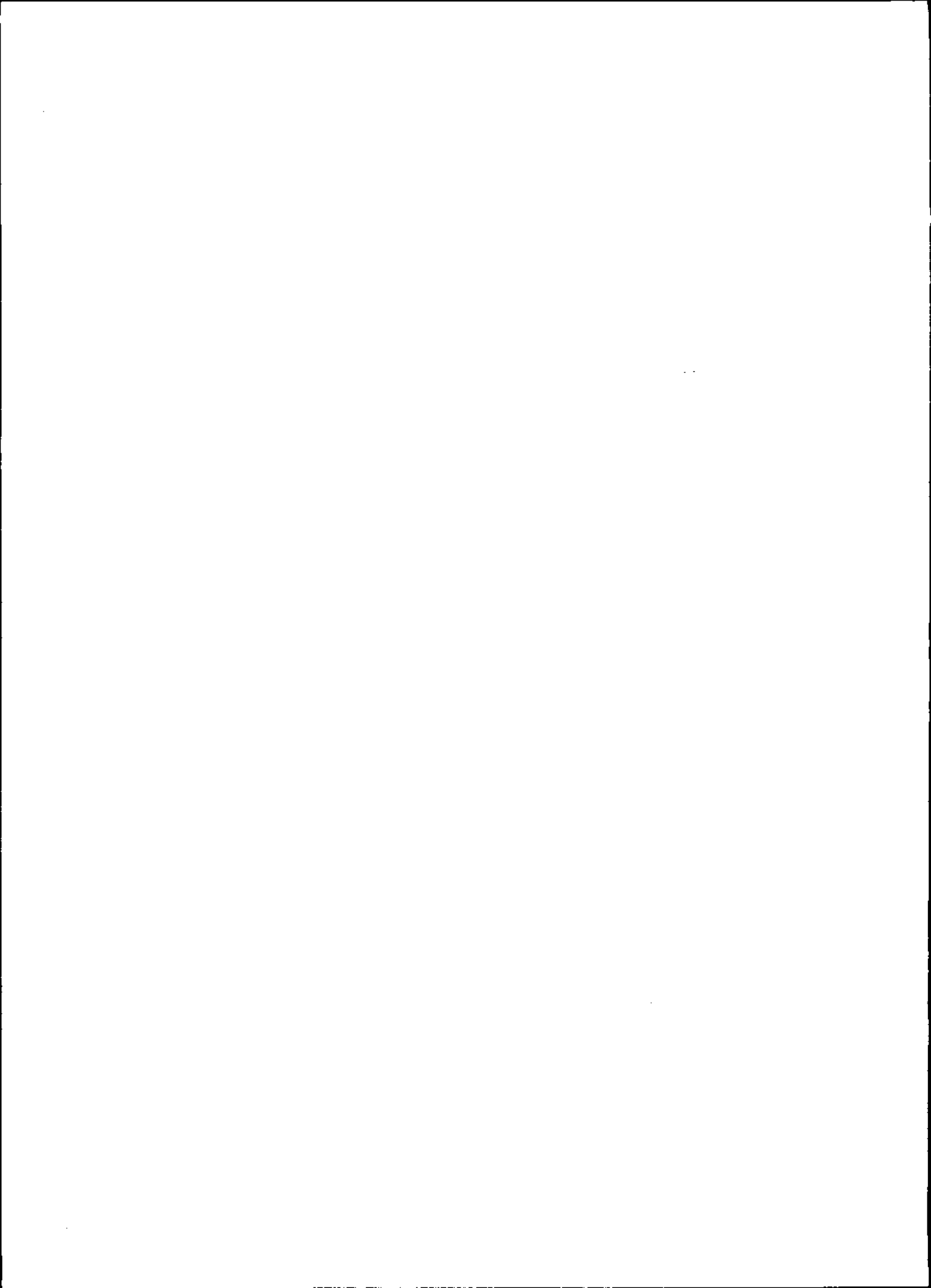
L'octubre de 1996, el Col·legi de Metges de Barcelona li va rendir un homenatge junt al Dr. Bellarmí Rodríguez Arias amb motiu de la celebració del centenari de tots dos. A aquest homenatge es van sumar totes les institucions mèdiques de Catalunya: Sindicat de Metges, Mutual Mèdica, Reial Acadèmia, Cooperativa de Consum. Tots els representants

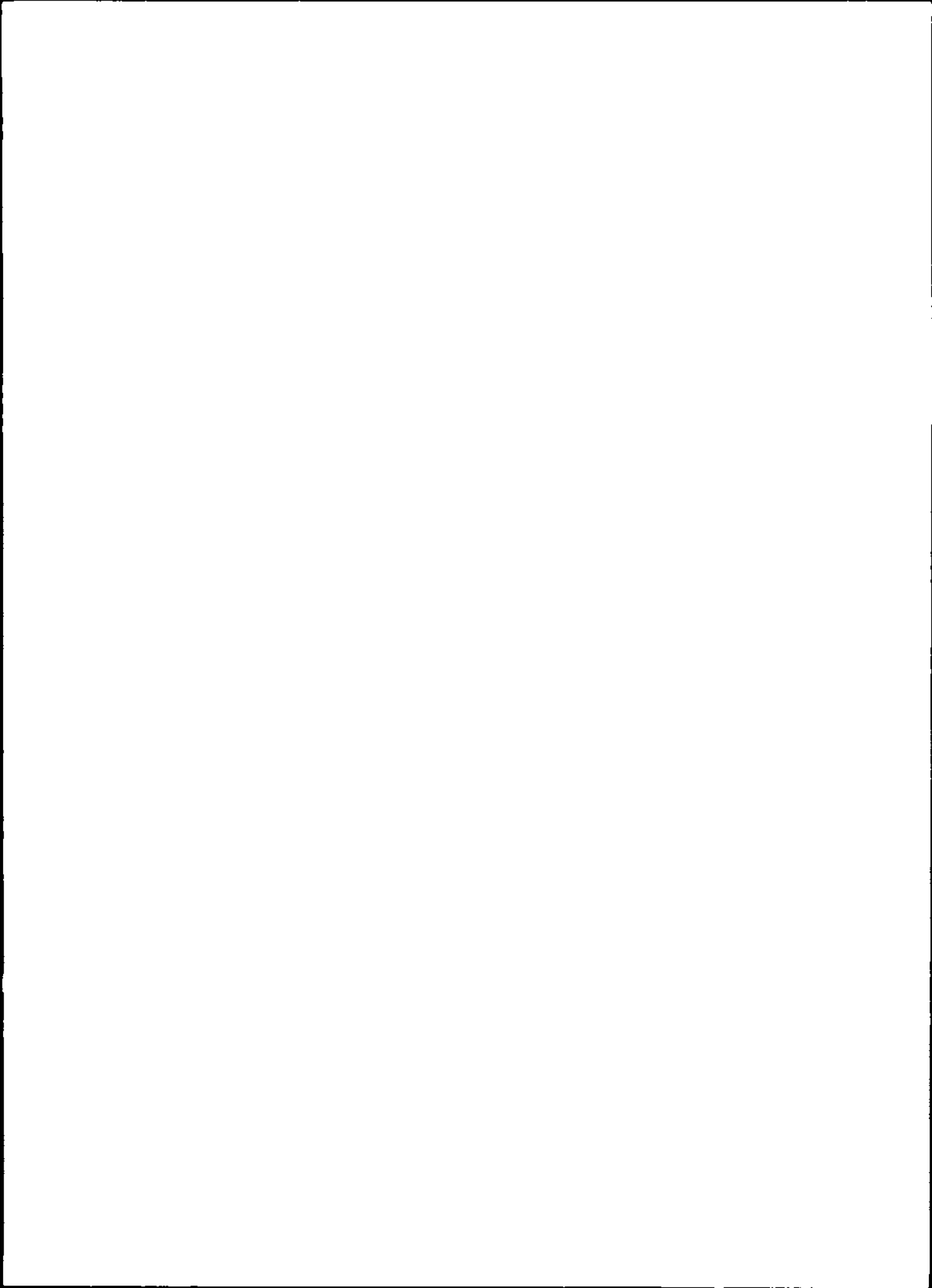
van destacar les aportacions de tots dos en cadascuna de les respectives institucions mèdiques i com algunes d'aquestes institucions havien pogut sobreviure gràcies al seu concurs. El 8 de juny de 1999 la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya va acordar proposar el nomenament d'Acadèmic d'Honor al Dr. Enric Fernández Pellicer. La Junta em va concedir l'honor de fer la proposta al Ple, que va ser aprovada.

Al Dr. Enric Fernández Pellicer, Déu li va concedir el do d'una llarga vida i una longevitat lúcida, plena d'energies, que li va permetre la realització d'activitats de gran transcendència en la vida mèdica del nostre temps i que he procurat recollir en aquesta breu biografia de la seva personalitat.

Crec que les dades referides són més que suficients per a mantenir un record d'admiració i d'afecte del Col·legi de Metges i de totes les institucions mèdiques a les quals tan eficaçment va servir.

Joaquim Tornos Solano





La Fundació Pere Virgili dóna suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia  
de Medicina de Catalunya

### **Membres Honorífics de la Fundació**

Almirall Prodesfarma S.A.  
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona  
Fundació Uriach 1838  
Grup Ferrer Internacional S.A.  
Grup Novartis a Espanya  
Laboratorios Menarini S.A.  
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.  
Química Farmacéutica Bayer S.A.

### **Protectors de la Fundació**

Grup Bristol Myers Squibb  
Laboratoris Astra  
Laboratoris Fardi S.A.  
Sanofi Winthrop S.A.