

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

Gastrectomia total per adenocarcinoma gàstric en un pacient transplantat renal

Barcelona

18 de gener 2011



David Gómez Ulloa
Anna Vila Bundó



presentació del cas

- Pacient de sexe masculí i 62 anys d'edat
- **Síndrome tòxica** d'un any d'evolució (astènia, anorèxia i pèrdua de pes de 4 Kg) amb **dolor epigàstric** i **vòmits** associats. No refereix melenes ni altres alteracions gastrointestinals d'interés
- Ambulatòriament, es realitza endoscòpia digestiva alta (EDA) que mostra un gran **ulcus antral juxta-pilòric** i **biòpsia compatible amb adenocarcinoma gàstric**
- Ingressa programadament per **estudi d'extensió** de la lesió observada



antecedents mèdics

- Sense al·lèrgies medicamentoses conegudes ni hàbits tòxics d'interés
- Parcialment dependent per les ABVD

- Transplantament renal dret per nefropatia IgA l'any 1993. Actualment, funció renal estable de 25-30 mL/min des del 2004 sense requeriment de teràpia renal substitutiva i en tractament immunosupresor. En seguiment per Nefrologia

- Hipertensió arterial essencial
- Dislipèmia (hipertrigliceridèmia)
- Cardiopatia hipertensiva inespecífica
- Hiperuricèmia
- Hiperparatiroidisme
- Poliartropatia inespecífica en seguiment per Reumatologia

- Dispèpsia ulcerosa des dels 24 anys
- Diverticulosi i adenomes colònics



tractament habitual

- Atenolol (Blokium) 50 mg, ½-0-½
- Doxazosina retard (Carduran Neo) 4 mg, 1-0-1
- Clonidina (Catapresan) 0.15 mg, ½-½-1
- Candesartan (Parapres) 16 mg, 0-1-0
- Torasemida (Dilutol) 5 mg, 1-0-0
- Lercanidipí (Zanidip) 10 mg, 0-0-1
- DHA/EPA (Omacor), 460/840mg, 0-2-0
- Alopurinol (Zyloric) 300 mg, 0-1-0
- Calcitriol (Rocaltrol) 0.5 mcg, 0-1-0
- Micofenolat de mofetil (Cellcept) 250 mg, 1-0-1
- Tacrolimus retard (Advagraf) 5 mg, 1-0-0
- Pantoprazol (Anagastra) 40 mg, 1-0-0



-Hipertrigliceridèmia (fitxa tècnica)
-Nefropatia IgA

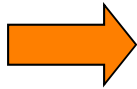
Alexopoulos E et al, Ren Fail 2004; 26 (4):453-9



cronograma

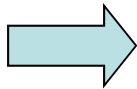


Ambulatori
9-21/7/10



Proves per orientació diagnòstica

Digestiu
22-28/7/10



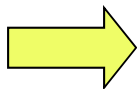
Ingrés programat per estudi d'extensió

UCQ
9/8/10-7/9/10



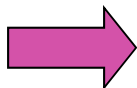
Intervenció quirúrgica: complicacions immediates i tardanes

Cirurgia
7/9/10-8/10/10



Seguiment en període post-crític

Control
evolutiu



Evolució de les complicacions i seguiment CCEE



maneig ambulatori: presentació



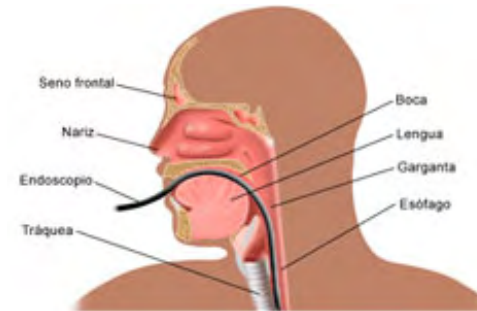
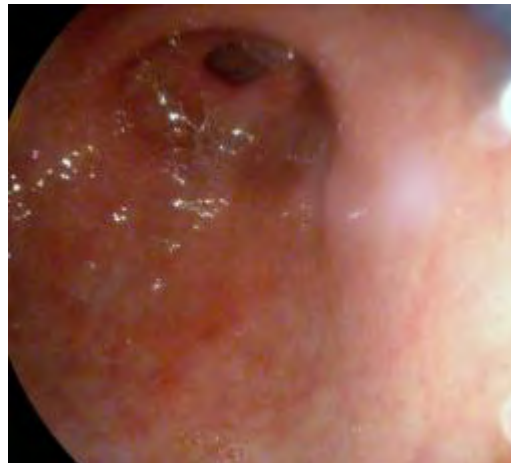
- 15/7/10: primera visita a CCEE Digestiu
 - Pacient remès des de Nefrologia per estudi de **síndrome tòxica** d'un any d'evolució (astènia, anorèxia i pèrdua de pes de 4 Kg) amb **dolor epigàstric**, **vòmits** associats que **no** presenta **melenes**



maneig ambulatori: proves diagnòstiques

Ambulatori 9-21/7/10	Digestiu 22-28/7/10	UCQ 9/8/10-7/9/10	Cirurgia 7/9/10-8/10/10	Control evolutiu
-------------------------	------------------------	----------------------	----------------------------	---------------------

- Endoscòpia Digestiva Alta (**EDA**): objectiva un **gran ulcus antral juxtapilòric** sense poder descartar origen neoplàsic



maneig ambulatori: proves diagnòstiques

Ambulatori 9-21/7/10	Digestiu 22-28/7/10	UCQ 9/8/10-7/9/10	Cirurgia 7/9/10-8/10/10	Control evolutiu
-------------------------	------------------------	----------------------	----------------------------	---------------------

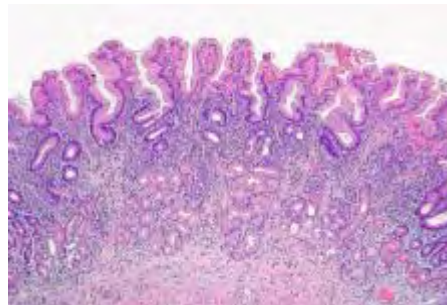
hospitaldelmar

SERVEI DE PATOLOGIA
INFORME FINAL

10B010103/1 BIOPSI DE ULCUS ANTRAL

DIAGNOSTICO

FRAGMENTOS DE MUCOSA GÁSTRICA DE TIPO ANTRAL Y CORPORAL EN LOS QUE SE IDENTIFICA **ADENOCARCINOMA DE TIPO INTESTINAL** Y EXTENSAS ÁREAS DE HEMORRAGIA E INFLAMACIÓN AGUDA.



antecedents mèdics i risc oncològic

- **Orientació diagnòstica:** ulcus antral juxta-pilòric i biòpsia compatible amb **adenocarcinoma gàstric** de tipus intestinal
- Factors de risc per desenvolupar una malaltia oncològica:
 - Dispèpsia ulcerosa de llarga evolució
 - Tractament immunosupresor perllongat



transplantament renal i risc oncològic

- La incidència de càncer és de 3 a 5 vegades superior respecte la població general i s'incrementa amb la durada del seguiment
- Aproximadament el 50% del pacients estan en risc de desenvolupar algun tipus de tumor després de 25 anys d'immunosupressió
- En l'actualitat el càncer és la tercera causa més important de mort en transplantats renals

Table III. Post-transplant incidence of malignancies in large series of renal allograft recipients

Trial, year	Patients (n)	Mean follow-up (y)	Malignancies (%)
Bustami et al., ^[139] 2004	38 191	1996–2002	1.6
Cowrick et al., ^[140] a 2008	2 435	3.0	3.4
Kahan et al., ^[131] b 2005	1 008	5.0	3.6
Pedotti et al., ^[141] 2003	3 531	5.6	4.9
Végso et al., ^[134] 2007	2 535	1976–2007	7.6
Webster et al., ^[138] 2007	15 183	7.2	10.8
Adami et al., ^[135] 2003	5 931	6.8	11.7
Vajdic et al., ^[137] 2006	10 180	8.5	12.1
Wimmer et al., ^[133] 2007	2 419	9.5	21.0

a Tacrolimus-treated patients.
b Sirolimus-treated patients.



tumors més habituals

- Càncer de pell (37-63% dels casos reportats)
- Limfoma (4-22% dels casos reportats)

Table 3B. Solid tumor percentages from five single center and five transplant registry programs.

Reference	Total number of solid tumors	GU	GI	Respiratory	Liver	Breast	Endocrine	Other
[50]	38 (47.5)	12 (15)	6 (7.5)	6 (7.5)	1 (1.3)	1 (1.3)		12 (15)
[51]	25 (32.8)	13 (17)	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)
[58]	49 (35.3)							
[52]	38 (37.3)	11 (10.8)	5 (4.9)	6 (5.9)				16 (15.6)
[48]	70 (80)	15 (17)	12 (13.6)	15 (17)		5 (5.7)	1 (1.2)	22 (25)
[53]	44 (43)	10 (9.7)	9 (8.7)	4 (3.9)		5 (4.9)	1 (1.0)	15 (14.5)
[55]	81 (38.8)	29 (13.9)	15 (7.2)	15 (7.2)		11 (5.3)	2 (1.0)	9 (4.3)
[49]	86 (49)	24 (13.7)	17 (9.7)	7 (4)		8 (4.6)		30 (17)
[59]	1103	388	188	119	27	87	31	263
[54]	4610 (39.5)	1325 (11.4)	530 (4.5)	652 (5.6)	187 (1.6)	363 (3.1)	139 (1.2)	1414 (12.1)
OPTN/UNOS	1056 (42.2)	310 (12.4)	114 (4.6)	150 (6.0)	20 (0.8)	96 (3.8)	32 (1.3)	334 (13.3)



tractament immunosupressor i risc oncològic

Table 6. Incidence of post-transplant *de novo* malignancy by immunosuppressive drug kidney transplants from OPTN/UNOS database during 1998–2003.

	Cyclosporine (N = 26 250)		Tacrolimus (N = 30 942)		P-value	Azathioprine (N = 3399)		MMF (N = 7366)		P-value
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Any cancer	1275	4.9	1046	3.4	<0.001	211	6.2	1904	4.0	<0.001
Solid	537	2.0	432	1.4	<0.001	85	2.5	801	1.7	<0.001
Skin	576	2.2	382	1.2	<0.001	93	2.7	804	1.7	<0.001
PTLD	174	0.7	224	0.7	NS	37	1.1	302	0.6	<0.01

OPTN/UNOS, Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder; MMF, mycophenolate mofetil.



tractament immunosupressor i risc oncològic (ii)

TABLE 3. Actual incidence of any de novo malignancies and de novo nonskin solid malignancies within 963 days of transplant by drug regimen

Drug group	Number of transplants	De novo malignancies		De novo nonskin solid malignancies ^a	
		N	%	N	%
Sirolimus/everolimus alone ^b	504	3	0.60	0	0
Sirolimus/everolimus + cyclosporine A/tacrolimus ^c	2,321	14	0.60	11	0.47
Cyclosporine A/tacrolimus alone	30,424	552	1.81	304	1.00

^a Nonskin solid excluded squamous and basal cell, and included cutaneous Kaposi's & melanoma.

^b $P=0.041$ for de novo malignancies and $P=0.011$ for de novo nonskin solid malignancies vs. cyclosporine A/tacrolimus alone.

^c $P<0.0001$ for de novo malignancies and $P=0.0125$ for de novo nonskin solid malignancies vs. cyclosporine A/tacrolimus alone.



evolució de tractament immunosupressor

Fàrmac	Feb 1993	Ago 1995	Oct 1996	Oct 1999	Abr 2000	Jul 2000	Mar 2004	Jul 2009	Jul 2010
CsA	Green	Green	Green	Green	Green	Red			
Az	Green	Red							
PDN	Green	Green	Green	Red					
MMF			Green	Green	Red		Green	Green	Red
Tacrolimus Prograf®						Green	Green	Red	
Tacrolimus retard Advagraf®								Green	Green



maneig ambulatori: pla

Ambulatori 9-21/7/10	Digestiu 22-28/7/10	UCQ 9/8/10-7/9/10	Cirurgia 7/9/10-8/10/10	Control evolutiu
-------------------------	------------------------	----------------------	----------------------------	---------------------

- Pla: **ingrés** preferent per **estudi d'extensió** amb sol·licitud de:
 - EcoEndoscòpia
 - TAC
 - Analítica amb marcadors tumorals
 - Interconsulta per valoració nutricional a Endocrinologia



ingrés digestiu: estudi d'extensió



- **EcoEndoscòpia Radial:**

- Neoplàsia gàstrica T2 (dubtes sobres T3 en algun punt) amb mínima quantitat d'ascitis i dues adenopaties periduodenals d'aspecte patològic que suggereixen extensió de la malaltia



ingrés digestiu: estudi d'extensió

TC TORÁCICO

MOTIVO DE EXAMEN:

62a. Trasplatao renal. Neoplasia gástrica. Estudio de extensión.

TÉCNICA:

Se realiza adquisición mediante hélice de forma basal.

RESULTADOS:

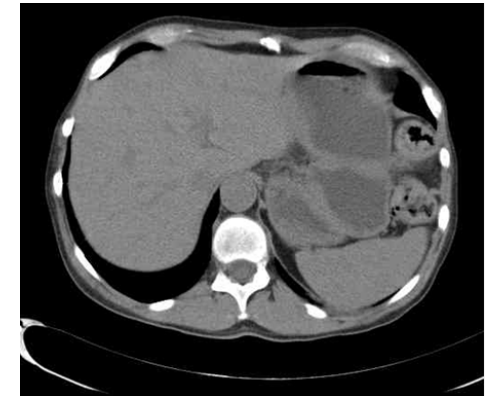
No se observan adenopatías de tamaño significativo en los territorios comprendidos en el estudio.

Estructuras mediastínicas dentro de los límites de la normalidad.

Infimo derrame pleural izquierdo.

No se observan alteraciones significativas en parénquima pulmonar.

No se evidencian alteraciones óseas significativas.



- Controvèrsia en l'ús de contrast iodat per risc de nefropatia induïda per contrast



contrast iodat i funció renal



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Nefropatía inducida por contraste en pacientes de riesgo con insuficiencia renal explorados con tomografía computarizada: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Estanislao Arana^{a,*} y Ferrán Catalá-López^b

^a Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España

^b División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

- **NIC: canvi relatiu (>25%) o absolut (>0.5 mg/dL) en CrS respecte el basal**
- **IR com a factor de risc per NIC: CrS > 1.5 mg/dL o FGe < 60 mL/min**
- **Incidència de NIC: 0.6-2.3% (població general) vs 50% (població de risc)**

Arana E, Catalá-López F, *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (8): 343-350



- *En pacientes con factores de riesgo:*

*Asegurarse de que el paciente está bien hidratado. Dependiendo de la situación clínica, dar al menos 100 ml por hora (oral [p.e. refrescos] o principalmente i.v. [suero salino isotónico]), empezando al menos 4 horas antes (a 3 ml/min/h) y hasta 24 horas después (a 1 ml/Kg/h) de la administración del contraste (en situaciones de calor aumentar el volumen de líquidos).

*Usar medios de contraste hipo o isoosmolares.

*Suspender la administración de fármacos nefrotóxicos al menos durante 24 horas.

*Considerar técnicas de imagen alternativas que no requieran de la administración de medios de contraste iodados.

*El papel de la acetilcisteína oral o iv no está adecuadamente demostrado en estos pacientes, aunque puede utilizarse por su posible beneficio y baja toxicidad (60 mg cada 12 horas/día, antes y después del procedimiento, vía oral).



ingrés digestiu: estudi d'extensió



IMAS

Institut de Diagnòstic
per la Imatge
Hospital del Mar

CRC
MAR

Passeig Marítim, 25-29 | 08003 Barcelona
Tel. 932 483 000 | 932 483 254
www.imasbcn.org
idimas@imasbcn.org

ECOGRAFIA HEPATICA

RESUMEN CLÍNICO: Paciente con n.gástrica. Se ha realizado estudio TC sin contraste. Interesa confirmar ausencia de lesiones metastásicas hepáticas.

RESULTADOS:

Hígado de ecogenicidad normal de ecoestructura homogénea, sin lesiones focales sospechosas, destacando granuloma calcificado en la cúpula de LHD.

Vesícula biliar de paredes finas, no litiásica. No se observa dilatación de la vía biliar.

Páncreas (cuerpo, cabeza) de tamaño y ecoestructura normales.

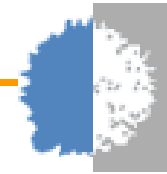
Bazo homogenes de tamaño normal.

Riñones propios atróficos, con varios quistes simples bilaterales, el de localización en el polo superior derecho con escaso contenido ecogénico, probablemente traducción de sangrado previo.

CONCLUSIONES:

No se detectan metástasis hepáticas.

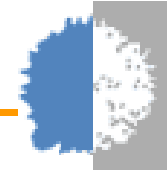




- **Analítica amb marcadors tumorals.** Destaca:
 - Creatinina 3.91 mg/dL, urea 134 mg/dL, FG estimat 17 mL/min, Ca 11 mg/dL (d'acord amb antecedents mèdics)
 - Resta de paràmetres analítics dins de la normalitat.
 - Marcadors tumorals: lleugera elevació del CEA

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval	Referència
Alfa-Fetoproteïna	1.7	ng/ml	0	13.4
Antigen carcinoembrionari (CEA)	7.5	ng/ml	0	5
Lleuger increment que pot estar associat a la IR. Recomanem seguiment en un mes				
Fumadors: <				
CA 19.9	21.3	U/ml	2	37
..				





- Interconsulta amb Endocrinologia per **valoració nutricional**:
 - Pacient amb síndrome tòxica i pèrdua de pes (pes habitual: 74 Kg, pes actual: 70 Kg, talla: 1.74 m)
 - Tolera ingesta oral (3 al dia)
 - Refereix 1 vòmit al dia des de fa un mes

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval	Referència
Proteïnes Totals	7.1	g/dl	6	8.3
Albumina	4.0	g/dl	3.8	5.1
Colesterol	175	mg/dl	120	200
Colesterol LDL	112	mg/dl	50	129
Colesterol HDL	31	mg/dl	40	70
Triglicèrids	131	mg/dl	40	150
Prealbumina	38.9	mg/dl	18	38

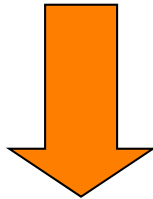
- A l'analítica no destaca cap alteració dels paràmetres nutricionals



ingrés digestiu: comitè de tumors



- EDA i biòpsia d'ulcus antral: Adenocarcinoma gàstric de tipus intestinal
- EcoEndoscòpia radial: T2/3 N0
- TC i ecografia abdominal: T3 N0 M0
- Marcadors tumoral: dins de normalitat



- Intervenció Quirúrgica electiva: Gastrectomia total (9/8/10)

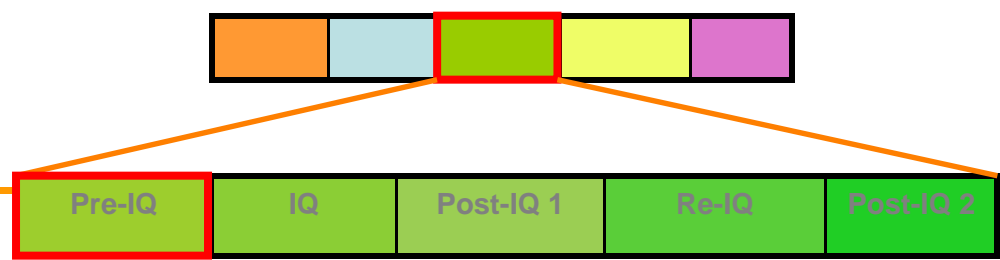


ingrés unitat crítics quirúrgics (UCQ)

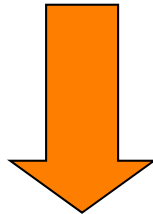


ingrés UCQ

consideracions pre-IQ



- Pacient transplantat renal en tractament amb immunosupressors:
 - Micofenolat de mofetil (Cellcept) 250 mg, 1-0-1
 - Tacrolimus retard (Advagraf) 5 mg, 1-0-0 (nivell 2/7/10: 3.2 ng/mL)



- Nefròleg de referència modifica tractament immunosupressor **pre-IQ**:
 - Suspensió MMF
 - Reducció dosi tacrolimus a 4.5mg/24h vo



reducció de la pauta immunosupressora

REVIEW

Post-transplant *de novo* malignancies in renal transplant recipients: the past and present

H. Myron Kauffman,¹ Wida S. Cherikh,¹ Maureen A. McBride,¹ Yulin Cheng¹
and Douglas W. Hanto²

When post-transplant patients develop a malignancy, standard cancer treatment options including surgery, radiotherapy, and chemotherapy must be individualized to the patient and should be coordinated by the oncologist and transplant surgeon/physician. A thorough consideration of the patient's tumor risk, treatment risk, and risk of graft loss must be made. For renal recipients immunosuppression may be reduced/stopped even to the point of graft loss and return to hemodialysis. For liver



ingrés UCQ intervenció quirúrgica (11/8/10)



C S B Consorci Sanitari de Barcelona



IMAS
Hospital del Mar

FULL QUIRÚRGIC

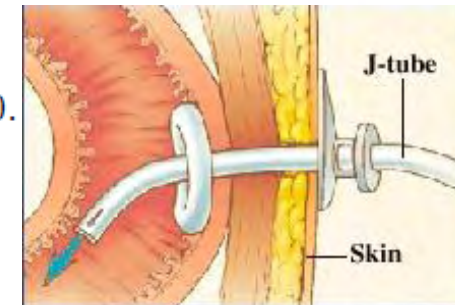
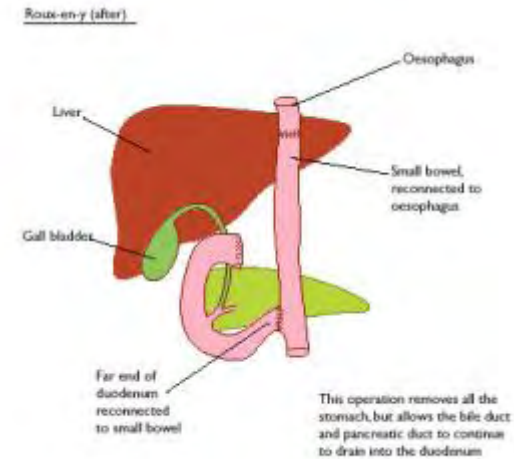
SERVEI DE CIRURGIA GENERAL

Diagnòstic :
NEOPLASIA antral

Intervenció :
GASTRECTOMIA TOTAL + ESOFAGOYEYUNOSTOMIA +
LINFADENECTOMIA D2 + YEYUNOSTOMIA DE ALIMENTACIÓ. Resecció gàstrica R0.

Incisió :
Laparotomia subcostal bilateral.

Troballes :
No líquido libre. Hígado sin lesiones. Gran tumoración gástrica de 6cm de diámetro aproximadamente, que afecta a la serosa en antro y que se extiende hacia incisura angularis sobrepasándola.



reestadiatge per biòpsia peroperatòria (pT4a pN3b M0)

hospitaldelmar

SERVEI DE PATOLOGIA INFORME FINAL

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

TIPO HISTOLÓGICO: **ADENOCARCINOMA CON FOCOS DE CARCINOMA CON CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO.**

GRADO HISTOLÓGICO: **GRADO 3.**

EXTENSIÓN DE LA INVASIÓN TUMORAL: LA LESIÓN INFILTRA LA **SEROSA SIN INVASIÓN ESTRUCTURAS ADYACENTES (pT4a).**

TIPO DE LAUREN: **20% DE TIPO INTESTINAL Y 80% DE TIPO DIFUSO.**

TIPO DE MING: MAYORITARIAMENTE **INFILTRATIVO.**

SE IDENTIFICAN **IMÁGENES DE INVASIÓN PERINEURAL.**

SE IDENTIFICAN **IMÁGENES DE INVASIÓN DE VASOS DE PEQUEÑO CALIBRE.**

SE OBSERVA INFILTRACIÓN DE LA PARED DE VASOS VENOSOS, SIN OBSERVARSE TROMBOS TUMORALES. TODOS LOS **MÁRGENES DE RESECCIÓN SE HALLAN LIBRES DE TUMOR** SIENDO EL MÁS PRÓXIMO EL MARGEN DISTAL A 45 MM.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES:

SE OBSERVA INFILTRACIÓN TUMORAL EN UN GANGLIO LINFÁTICO DE 16 AISLADOS EN LA ZONA PARACARDIAL DERECHA.

SE OBSERVA INFILTRACIÓN TUMORAL EN 9 GANGLIOS LINFÁTICOS DE 9 AISLADOS EN LA ZONA DE CURVATURA MENOR.

NO SE OBSERVA INFILTRACIÓN TUMORAL EN 4 GANGLIOS LINFÁTICOS AISLADOS LA CURVATURA MAYOR.

SE OBSERVA INFILTRACIÓN TUMORAL EN 9 GANGLIOS LINFÁTICOS DE 17 AISLADOS EN LA ZONA INFRAPILÓRICA.

ASÍ PUES SE OBSERVA **INFILTRACIÓN TUMORAL DE 19 GANGLIOS LINFÁTICOS DE 46 AISLADOS, CON IMÁGENES DE RUPTURA CAPSULAR (pN3b).**

EN EL RESTO DE LA PARED GÁSTRICA SE OBSERVA GASTRITIS CRÓNICA CON ACTIVIDAD LEVE.

NO SE IDENTIFICA METAPLASIA INTESTINAL.

NO SE IDENTIFICAN GÉRMESES COMPATIBLES CON H. PYLORI.

SE IDENTIFICA PEQUEÑA ESPLENÚNCULO DENTRO DE LOS LÍMITES DE LA NORMALIDAD.

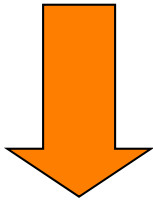


ingrés a UCQ

complicacions immediates



- Episodi d'hematemesi amb coalls + hipotensió (80/50) sense taquicàrdia



- Politransfusió
- Maneig serumteràpia

Paràmetres	11/08/10	12/08/10
Creatinina (mg/dL)	3,57	3,96
FG estimat (mL/min)	19	16
Sodi (mEq/dL)	138,3	143,7
Potassi (mEq/dL)	4,61	4,99
Clor (mEq/dL)	107,9	112,9
Ca iònic (mmol/L)	1,2	1,14
Hematies (x10 ⁶ /mcL)	3,79	2,73
Hb (g/dL)	10,2	7,4
Hematòcrit (%)	33,3	23,7
Leucòcits (x10 ³ /mcL)	12,45	7,92
Neutròfils (x10 ³ /mcL)	11,39	7,11
Plaquetes (x10 ³ /mcL)	174	120
Temps de protrombina (%)	79	53,8
INR	1,167	1,53



ingrés UCQ reintervención (12/8/10)



C S B

Consorci Sanitari de Barcelona



IMAS
Hospital del Mar

FULL QUIRÚRGIC

SERVEI DE CIRURGIA GENERAL

Diagnòstic :

HEMATEMESIS POST-ESOFAGOYEYUNOSTOMIA

Intervenció :

EXERESIS ESOFAGOYEYUNOSTOMIA Y NUEVA ESOFAGOYEYUNOSTOMIA

Troballes :

SANGRE EN EL INTERIOR DE YUYUNO DESDE LA ESOFAGOYUYUNOSTOMIA HASTA EL NIVEL DE LA YEYUNOSTOMIA.

Tècnica :

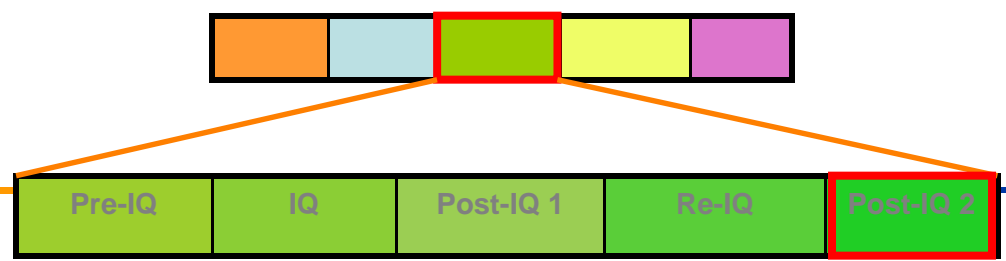
Abierta la cavidad abdominal, se confirma la existencia de sangre en el interior de la luz intestinal así como dilatación del yeyuno desde la anastomosis esófagoyeyunal hasta el nivel de la yeyunostomía. Resto de la cavidad abdominal sin sangre ni productos patológicos. Se revisa la anastomosis esofagoyeyunal que está íntegra y tiene buen aspecto pero se decide reseccionarla ya que se supone que es el origen de la hemorragia (exeresis de 1 cm de esófago y 5 cm de yeyuno) y se realiza una nueva anastomosis esófagoyeyunal mecánica con premium 25 mm transmesocólica. Se comprueban ambos rodetes que están íntegros y se administra azul de metileno por sonda naso yeyunal sin evidenciarse fugas. Se practican lavados de la cavidad abdominal con 2 litros de suero salino.

Tancament :

Cierre de aponeurosis con doble continua de PDS y malla ultrapro de refuerzo. Piel con grapas.
Se dejan 2 drenajes de Jakson Pratt anterior y posterior a la anastomosis a nivel del hiato y 2 drenajes de redón en el subcutáneo.



ingrés a UCQ complicacions tardanes



- **Administració de tacrolimus**
- Complicacions infeccioses
- Maneig nutricional

ingrés a UCQ administració de tacrolimus

Pacient en tractament amb
tacrolimus retard (Advagraf®)
4.5mg/24h

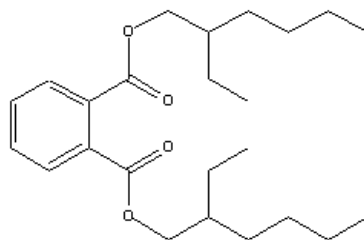
Dia 12/8/10:
Episodi d'hematemesi +
deteriorament de l'estat general

Pas de tacrolimus a via EV



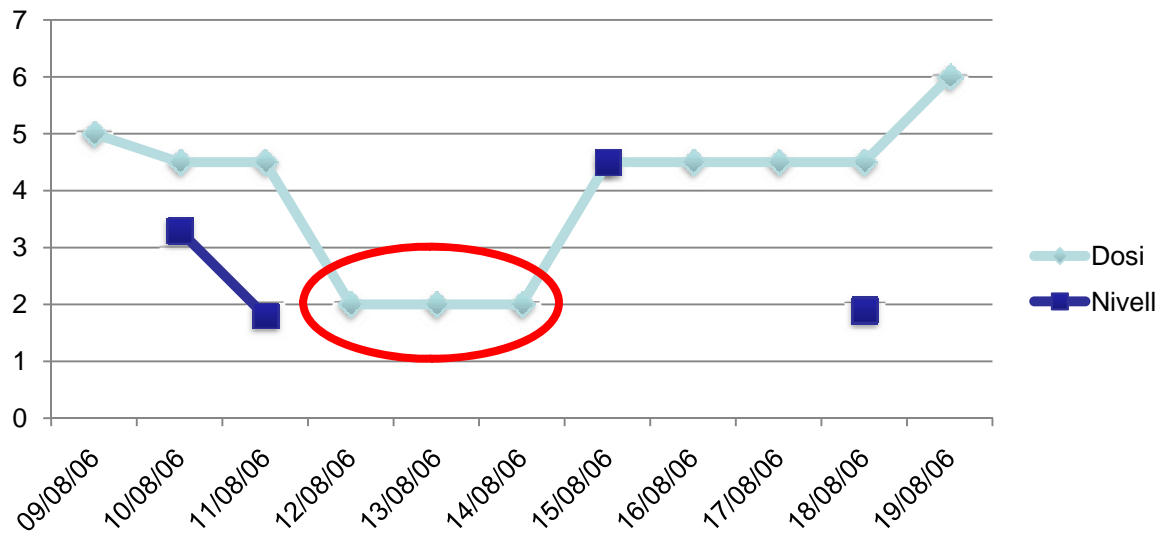
peculiaritats en l'administració de tacrolimus

- Dosis recomanades de tacrolimus IV de 0.05-0.10 mg/Kg/d en perfusió de 24h
- Es recomana administrar dosis 1/5-1/10 de les administrades per via oral i monitorització de nivells
- Cal diluir-lo preferentment en una solució de SG 5% o SF. La concentració de la solució per infusió ha d'estar entre 0.004 i 0.100 mg/mL
- La solució per infusió ha d'introduir-se en envasos de polietilè, polipropilè o vidre
- Cap dels materials utilitzats en la preparació de la perfusió pot contindre PVC, donada la possible alliberació d'ftalats



què va passar?

- Reducció de dosi a 2 mg/24h en BPC
- Administració en Sèrum Glucosalí 1/5 M 500 mL
- Ús d'equips d'administració de taxol (lliures de PVC)
- Administració de perfusió durant 48h i reinici de teràpia oral



monitorització de nivells

europa consensus conference on tacrolimus optimization (2007)

TABLE 1. Proposed Target TAC C₀ Concentration (ng/mL)* Guidelines for Kidney Transplantation⁴¹

Time (mo)	Without Induction	IL-2R Antibody	Polyclonal Antibodies/HRI	MMF/Steroid Minimization	mTOR Inhibitors
	Tritherapy				
0–3	10–15	3–7†	5–10/10–15	10–15	3–7
3–12	5–15	3–7†	5–10/10–15	8–12	3–7
>12	5–10	3–7†	5–10/8–12	5–10	3–7

HRI, anti-human rabbit immunoglobulin.

*Proposed concentration range applied for the MEIA assay.

†Three to 7 ng/mL was the target concentration range in the Symphony trial. Actually reached TAC concentrations started at 8 ± 2.2 ng/mL and decreased to 6.4 ± 1.4 ng/mL over 12-month time.⁵⁴



consideracions segons mètode de determinació

- Nou consens → necessitat de noves tècniques amb un límit de detecció més baix.
- Nova tècnica: Architect® (Abbott)
 - Tècnica CMIA (immunoassaig magnètic quimioluminiscent de micropartícules)
 - Límit de detecció per tacrolimus: 0,5 ng/mL
 - Presenta linialitat respecte el gold-standard (LC-MS/MS) i respecte tècniques més antigues (IMx®) amb un cert biax negatiu.

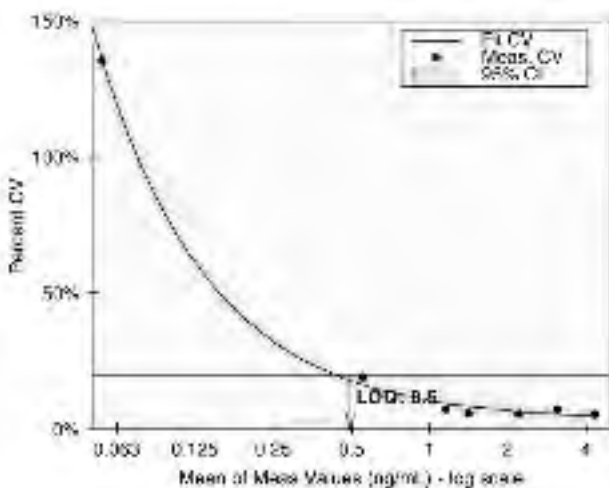


Fig. 1. Functional sensitivity of ARCHITECT i2000 Tacrolimus: Solid line – LOQ calculated from mean measured concentrations. Dotted line – LOQ calculated from 5% and 95% confidence limits. 20% CV corresponds to LOQ.

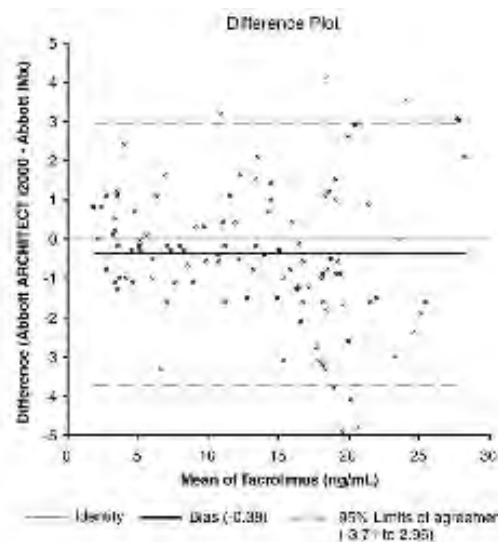
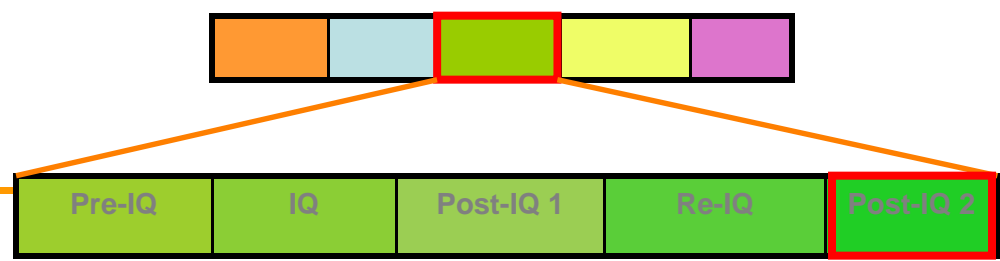


Fig. 4. Bland-Altman bias plot for the Architect i2000 vs Abbott IMx from the specimen comparison data.



ingrés a UCQ

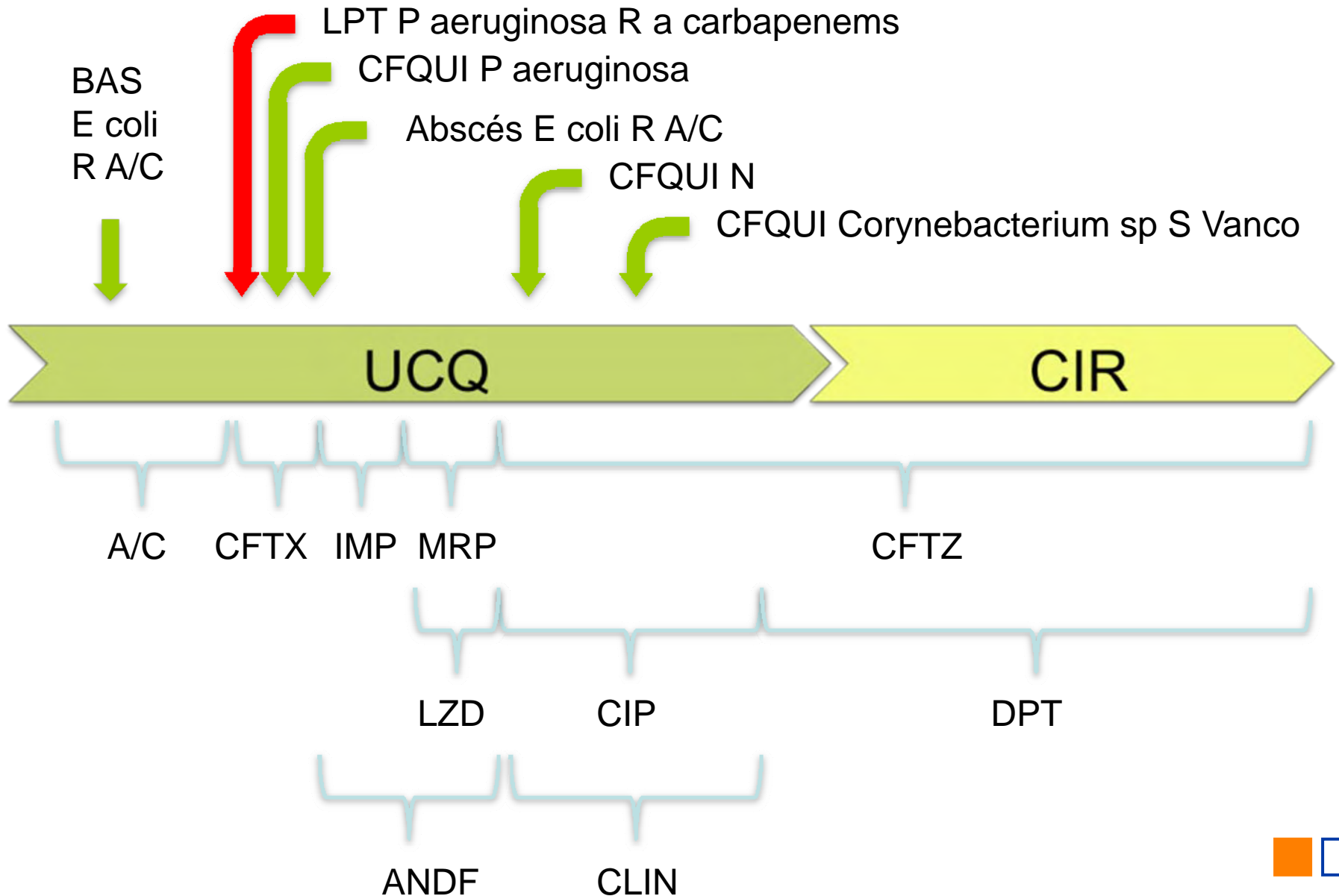
complicacions tardanes



- Administració de tacrolimus
- **Complicacions infeccioses**
- Maneig nutricional

ingrés a UCQ

complicacions infeccioses



antibiograma

CULTIULPT AEROBI Antibiograma

	Pseudomonas aeruginosa	
Amikacina	Sensible	≤ 8
Aztreonam	Sensible	8
Ceftazidima	Sensible	2
Ciprofloxacina	Sensible	≤ 0.5
Cefepime	Sensible	4
Fosfomicina	Resistent	64
Gentamicina	Sensible	4
Imipenem	Resistent	> 8
Meropenem	Intermedi	8
Piperacil-lina tazobactam	Sensible	≤ 8
Tobramicina	Sensible	≤ 2

Doripenem CMI (E-Test) = 6 (R)





Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem

Anna Farra^a, Sohidul Islam^b, Annelie Strålfors^b, Mikael Sörberg^a, Bengt Wretling^{b,*}

^a Division of Internal Medicine, Department of Infectious Diseases, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Solna, SE-17176 Stockholm, Sweden

^b Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Huddinge F82, SE-14186 Stockholm, Sweden

Received 23 March 2007; accepted 13 December 2007



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2010, p. 2219–2224
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00816-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 5

Efflux Pumps, OprD Porin, AmpC β -Lactamase, and Multiresistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Cystic Fibrosis Patients[∇]

Maria Tomás,^{1,2*} Michel Doumith,¹ Marina Warner,¹ Jane F. Turton,¹ Alejandro Beceiro,^{1,2}
German Bou,² David M. Livermore,¹ and Neil Woodford¹

Centre for Infections, Health Protection Agency, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, United Kingdom,¹ and Servicio de Microbiología-Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, La Coruña, Spain²

Received 18 June 2009/Returned for modification 20 September 2009/Accepted 20 February 2010



reducció en l'expressió del gen oprD

TABLE 2. Susceptibility and mRNA expression among control strains and clinical isolates of *P. aeruginosa*

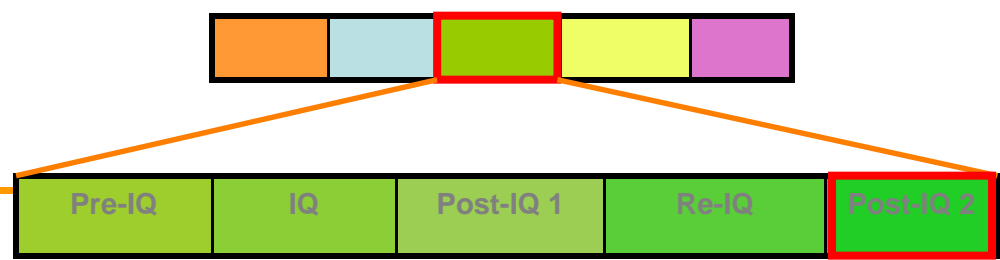
Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a											Relative gene expression ^b					
	IPM	MEM	PTZ	CAZ	CTX	ATM	CIP	CAR	GEN	TOB	AMK	<i>oprD</i> ^c	<i>ampC</i>	<i>mexA</i>	<i>mexC</i>	<i>mexE</i>	<i>mexX</i>
Controls																	
M1251	4	8	32	4	128	32	0.5	512	0.5	0.25	1	0.29	1.78	7.28	1.24	2.50	2.70
R70	16	>32	32	8	256	64	0.5	>512	1	0.5	1	0.05	5.72	5.94	1.72	1.32	7.94
R20	2	0.5	8	1	4	4	≤ 0.12	64	≤ 0.25	0.5	≤ 0.5	3.27	0.73	0.75	0.77	0.30	1.79
AHP	0.12	0.25	4	0.5	4	0.5	≤ 0.12	32	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.5	1.23	0.004	0.12	0.02	0.01	0.02
Z799/61	0.5	≤ 0.06	≤ 1	≤ 0.12	0.5	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 16	≤ 0.12	0.25	1	0.15	0.12	0.12	0.24	0.01	0.08
2779-con	2	1	>64	32	>256	32	≤ 0.12	128	0.5	1	1	5.34	313	1.56	0.99	4.90	3.71
1405-con D2 ⁻	16	8	>64	64	>256	64	0.25	512	2	2	4	0.35	599	6.92	2.62	2.26	1.22
Clinical isolates																	
1530 ^c	8	0.5	≤ 1	4	32	2	8	64	32	4	32	0.06	1.13	0.65	0.69	1.23	11.6
1693 ^c	8	2	≤ 1	8	128	1	1	128	16	2	1	0.08	0.42	2.60	0.38	0.24	0.29
17145 ^c	32	4	2	64	128	0.5	4	≤ 16	32	16	64	0.0004	8.40	0.39	0.11	0.33	2.55
1529 ^c	16	4	2	4	32	0.5	8	8	>32	16	64	0.12	3.29	0.56	0.18	1.18	12.4
14169 ^c	16	4	8	8	128	64	1	512	32	4	32	0.07	35.9	2.52	1.05	0.42	4.39
1247 ^c	16	4	4	8	128	4	4	128	>32	8	>64	0.018	36.4	1.81	0.75	0.44	2.96
1681 ^c	32	8	>64	256	>256	32	2	512	32	16	64	0.006	11.5	4.90	0.31	0.34	5.85
1352 ^c	>32	16	64	64	>256	32	2	512	>32	16	>64	0.004	10.8	1.82	0.49	0.89	6.41
1333 ^c	32	16	>64	128	>256	>64	2	>512	>32	8	64	0.0007	368	2.66	1.77	9.01	33.9
1248 ^c	16	16	32	256	>256	>64	4	>512	>32	32	>64	0.012	5.89	4.11	0.70	1.31	11.7
15110 ^c	>32	16	>64	256	>256	>64	2	>512	>32	>32	>64	0.05	474	5.61	1.00	0.7	2.37
12142 ^c	32	32	>64	256	>256	>64	4	>512	>32	>32	>64	0.0004	262	15.9	3.1	3.7	6.52
1712 ^c	32	32	>64	>256	>256	>64	4	>512	>32	16	>64	0.015	160	1.83	1.2	2.98	18.9
1495 ^c	>32	>32	>64	>256	>256	>64	4	>512	>64	8	>64	0.06	284	3.49	2.92	6.91	78.3
1726	4	0.12	≤ 1	2	16	0.5	2	≤ 16	2	0.5	2	0.25	1.50	1.08	0.21	0.10	1.80
15107	8	2	32	8	256	2	0.25	128	>32	2	>64	0.03	1.36	1.87	1.06	0.26	10.5
16008	64	4	≤ 1	1	64	0.5	4	≤ 16	16	4	32	0.003	0.09	0.56	0.09	0.03	27.1
13167	4	4	4	64	>256	16	8	>512	32	4	64	1.53	7.22	3.51	0.76	0.4	1.17
1240	16	8	8	256	256	4	2	128	2	0.5	4	0.08	110	1.30	1	1.82	2.10
3149	32	8	16	8	64	64	>8	>512	>32	>32	>64	0.007	10.5	4.87	1.35	0.37	0.3
12102	32	16	16	4	64	16	2	256	4	1	4	0.0006	0.79	2.46	1.51	1.02	11.8
1253	>32	32	64	8	128	16	2	256	16	4	32	0.008	4.17	1.96	5.2	7.8	13.3
13120	16	32	16	4	128	16	0.5	256	0.5	0.25	1	0.9	2.04	2.30	0.87	0.4	15.0
1665	64	>32	>64	256	>256	>64	4	>512	16	32	>64	0.0001	150	5.89	1.65	1.14	0.51
17112	128	>32	64	64	>256	>64	2	512	1	0.5	1	0.03	44.1	3.12	0.17	0.08	0.11

^a IPM, imipenem; MEM, meropenem; PTZ, piperacillin-tazobactam; CAZ, ceftazidime; CTX, cefotaxime; ATM, aztreonam; CIP, ciprofloxacin; CAR, carbenicillin; GEN, gentamicin; TOB, tobramycin; AMK, amikacin.



ingrés a UCQ

complicacions tardanes



- Administració de tacrolimus
- Complicacions infeccioses
- **Maneig nutricional**

ingrés a UCQ

maneig nutricional: consideracions inicials

- ILI POST-IQ → NPT (13/8/10)

- Alçada 174 cm
- Pes actual: 64 Kg
- Pèrdua de pes: 10 Kg en els últims mesos (13.5%, pèrdua greu)
- Pes ideal: 66.6 Kg (96% del pes ideal, en rang de normalitat)
- IMC = 21.1 Kg/m², en rang de normalitat.
- Analítica:

Paràmetres	26/7/10	17/8/10
Urea (10-50 mg/dL)	134	169
FG (mL/min/1.73m ²)	17	25
Proteïnes (6-8.3 g/dL)	7.1	4.2
Albúmina (3.8-5.1 g/dL)	4.0	2.3
Prealbúmina (18-38 mg/dL)	38.9	12.2
Colesterol (120-200 mg/dL)	175	67
TG (40-150 mg/dL)	131	78
Calci iònic (1.16-1.34 mmol/L)	1.20	1.30
Fòsfor (2.5-4.8 mg/dL)	4.4	2.3
Magnesi (1.6-2.5 mg/dL)	1.7	3



ingrés a UCQ

maneig nutricional: consideracions inicials

- Despesa Energètica Basal (Harris Benedict) = 1397 Kcal/d
- Requeriments hídrics standard (Holiday-Segar) = 2160 mL/d
- Composició NPT: Vol = 2000 mL - 1400 Kcal NP - Prot 63 g - Glu 200 g - Lip 60 g - Na = 45 mEq - K = 40 mEq - Mg = 10 mEq - Ca = 9 mEq - P = 5 mmol

Nutritional requirements in patients with ARF (from Refs. 1,12).

<i>Energy (non-protein calories)</i>	20–30 kcal/kg/d ^a	21.8 Kcal NP/Kg/d
Carbohydrates	3–5 (max. 7) g/kg/d	3.13 g/Kg/d
Fat	0.8–1.2 (max. 1.5) g/kg/d	0.94 g/Kg/d
<i>Protein (essential and non-essential amino acids)</i>		
Conservative therapy, mild catabolism	0.6–0.8 (max. 1.0) g/kg/d	0.98 g/Kg/d
Extracorporeal therapy, moderate catabolism	1.0–1.5 g/kg/d	
CCRT, severe hypercatabolism	Up to maximum 1.7 g/kg/d	
<i>Route of nutrition</i>		
Conservative therapy, catabolism	Food, ONS	
Extracorporeal therapy, moderate catabolism	EN and/or PN	
CCRT, severe hypercatabolism	EN and/or PN	



ingrés a UCQ

maneig nutricional: aport proteic

Comment: important specific metabolic abnormalities associated with ARF are:

- protein catabolism,
- alteration of metabolism of specific amino acids,
- peripheral insulin resistance,
- reduction of lipolysis and impaired fat clearance,
- depletion of the antioxidant system,
- induction of a pro-inflammatory state,
- immunodeficiency.

9. Should we use lipid emulsions in the parenteral nutrition of critically ill patients?

Statement. Lipid emulsions should be an integral part of PN for energy and to ensure essential fatty acid provision in long-term ICU patients. (Grade B).

12. Does the addition of EPA and DHA to lipid emulsions have an effect on inflammatory processes, morbidity or mortality?

Recommendation: Addition of EPA and DHA to lipid emulsions has demonstrable effects on cell membranes and inflammatory processes (Grade B). Fish oil-enriched lipid emulsions probably decrease length of stay in critically ill patients. (Grade B).



ingrés a UCQ

maneig nutricional: àcids grassos

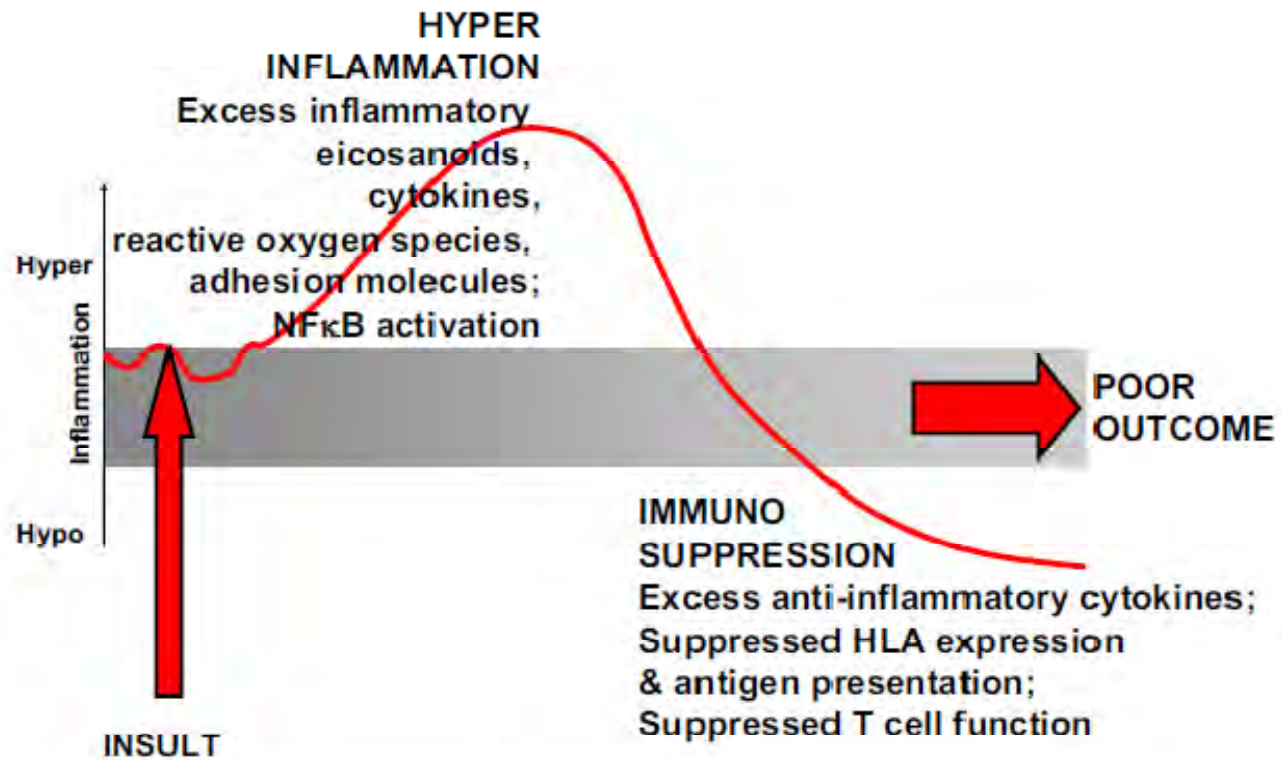


Fig. 1. Hypothetical biphasic immuno-inflammatory response to a traumatic insult.



ingrés a UCQ

maneig nutricional: àcids grassos

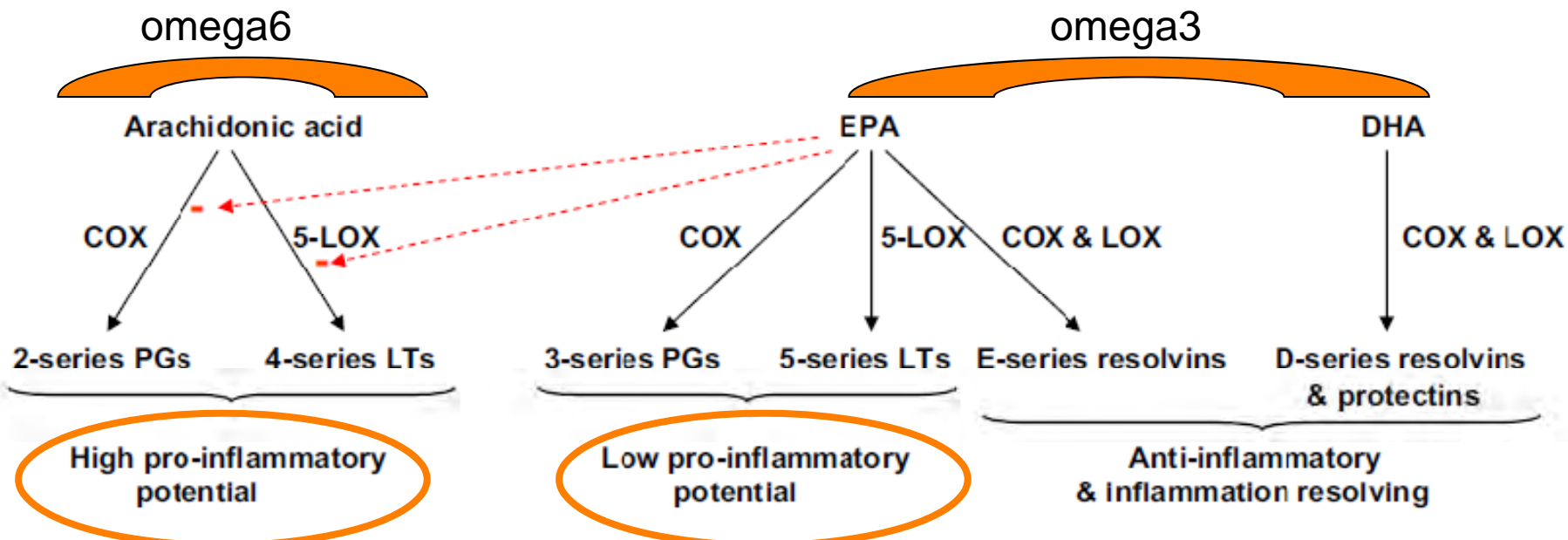


Fig. 4. General overview of the synthesis of lipid mediators from arachidonic acid, EPA and DHA and of their effects on inflammation.

PG E₂ afavoreix immunosupressió
(↓Th1, ↑Th2)

Es postula modulació positiva de immunitat



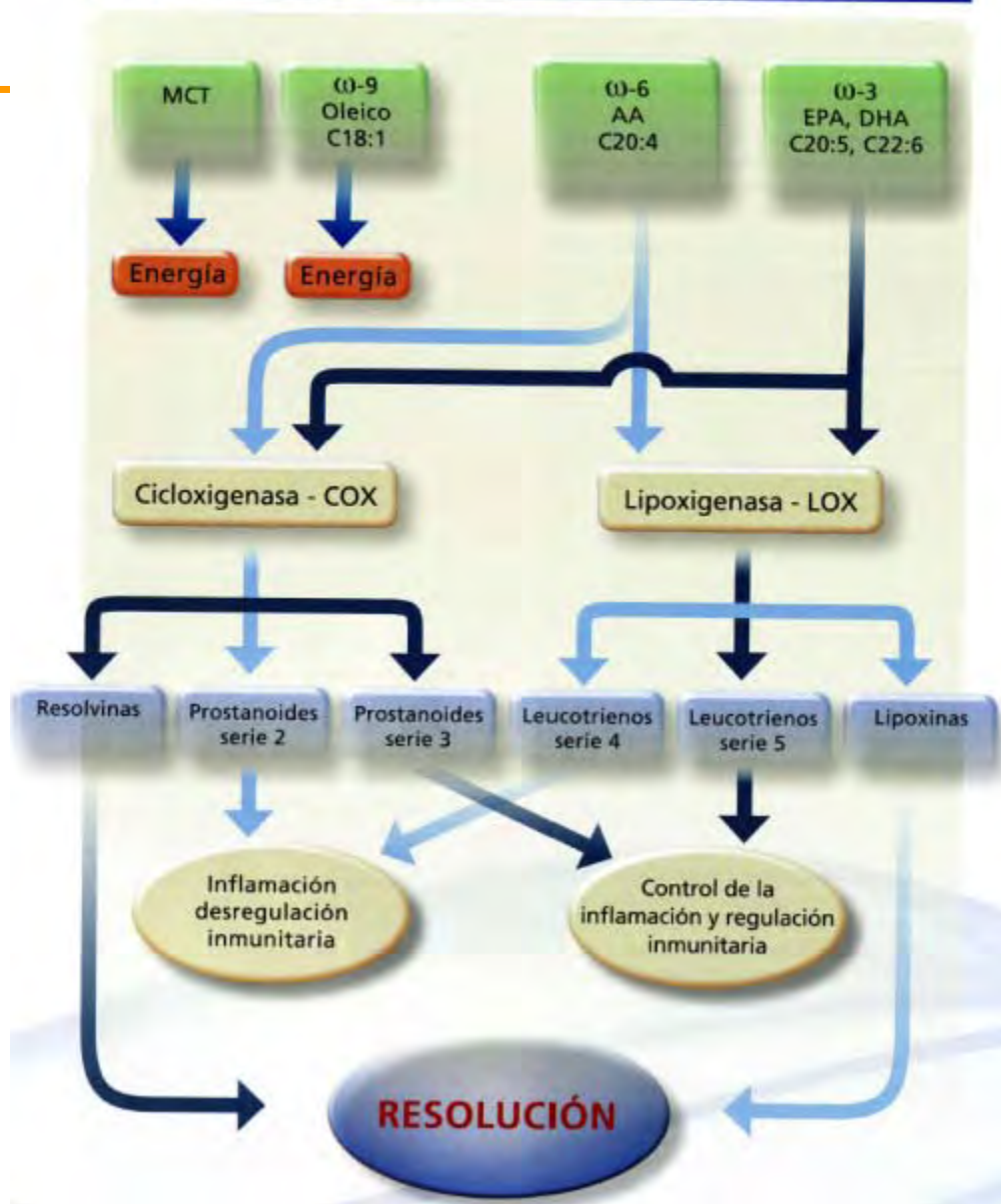
ingrés a UCQ

maneig nutricional: àcids grassos

- Poca literatura i poc actualitzada sobre l'ús dels àcids grassos o-3/o-6 en NPT respecte la immunomodulació.
- Només es disposa de AC en rates:
 - Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio (JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1994 Sep-Oct;18(5):417-21)
 - Lipid mediated modification of rat heart allograft survival (Transpl Int. 1994 Jul;7(4):247-52)
 - Nutrition and allojection impact of lipids (Transpl Immunol. 1995 Mar;3(1):62-7)
 - Immunosuppressive effect of parenteral fat emulsions in defined immunostimulation (Infusionsther Transfusionsmed. 1995 Apr;22(2):110-6)



Figura 1 - Modulación de la síntesis de eicosanoides por diferentes tipos de lípidos





11. Is there evidence that olive oil-based parenteral nutrition is well tolerated in critically ill patients?

Recommendation: Olive oil-based parenteral nutrition is well tolerated in critically ill patients. (Grade B).


Tabla 3 - Composición media aproximada de las emulsiones lipídicas al 20% para nutrición parenteral

Emulsión lipídica	Soja	Mezcla física MCT/LCT	Oliva/Soja	Mezcla química MCT/LCT	Soja/MCT/ Pescado - MSF	Soja/MCT/Oliva/ Pescado - SMOF
Especialidades	Intralipid® 20% Soyacal® 20%	Lipofundina LCT/MCT® 20%	Clinoleic® 20%	Structolipid®	Lipoplus®	SMOFLipid® 20%
Origen del aceite (%)						
Soja	100	50	20	64	40	30
Coco	--	50	--	36	50	30
Oliva	--	--	80	--	--	25
Pescado	--	--	--	--	10	15
Composición de ácidos grasos (%)						
Caprílico C8:0	--	29	--	26	30	16
Cáprico C10:0	--	20	--	10	20	11
Láurico C12:0	--	1	--	--	--	--
Mirístico C14:0	--	--	--	--	--	1
Palmitico C16:0	11	7	12	7	6	9
Palmitoleico C16:1	--	--	1	--	--	1
Estearico C18:0o	4	2	2	3	3	3
Oleico C18:1	24	11	65	14	8	28
Linoleico C18:2	53	26	17	35	24	19
Linolénico C18:3	8	4	3	5	4	2
Araquidónico C20:4	1	0,5	0,5	--	--	0,5
EPA C20:5	--	--	--	--	3	2
DHA C22:6	--	--	--	--	2	2
α-Tocoferol mg/L	25	200	30	10	190	200
Ratio α-Tocoferol / PUFA mg/g	0,20	3,25	0,75	0,15	2,90	3,90
Relación ω6/ω3	7	7	9	7	2,7	2,5
Generación	1ª	2ª	2ª	2ª	3ª	3ª
Comercializado en España	1966	1991	1998	2000	2005	2005



ingrés a UCQ

maneig nutricional: final NPT

- Episodi NPT: 12 dies (16/8/10 --> 27/8/10)
 - Pas NE per JEJ 1500 Kcal/dia
- Aport mig proteic: 1.16 g prot/Kg/dia 

Nutritional requirements in patients with ARF (from Refs. 1,12).

Energy (non-protein calories)	20–30 kcal/kg/d ^a
Carbohydrates	3–5 (max. 7) g/kg/d
Fat	0.8–1.2 (max. 1.5) g/kg/d
Protein (essential and non-essential amino acids)	
Conservative therapy, mild catabolism	0.6–0.8 (max. 1.0) g/kg/d
Extracorporeal therapy, moderate catabolism	1.0–1.5 g/kg/d
CCRT, severe hypercatabolism	Up to maximum 1.7 g/kg/d
Route of nutrition	
Conservative therapy, catabolism	Food, ONS
Extracorporeal therapy, moderate catabolism	EN and/or PN
CCRT, severe hypercatabolism	EN and/or PN

Paràmetres	17/8/10	30/8/10
Urea (10-50 mg/dL)	169	120
FG (mL/min/1.73m ²)	25	27
Proteïnes (6-8.3 g/dL)	4.2	5.6
Albúmina (3.8-5.1 g/dL)	2.3	1.8
Prealbúmina (18-38 mg/dL)	12.2	13.3
Colesterol (120-200 mg/dL)	67	88
TG (40-150 mg/dL)	78	134
Calci iònic (1.16-1.34 mmol/L)	1.30	1.17
Fòsfor (2.5-4.8 mg/dL)	2.3	3.0
Magnesi (1.6-2.5 mg/dL)	3	1.8



suplementació amb o-3: controvèrsia en tR

Effects of Fish Oil Supplementation on Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials

Athina Tatsioni,* Mei Chung,* Yannan Sun,* Bruce Kupelnick,* Alice H. Lichtenstein,[†] Ronald Perrone,[‡] Priscilla Chew,* Joseph Lau,* and Peter A. Bonis[§]

**Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts-NEMC Evidence-Based Practice Center,*

†Cardiovascular Nutrition Laboratory, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging, ‡Division of Nephrology, and §Division of Gastroenterology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts

- Es postula que la suplementació amb o-3 redueix la nefrotoxicitat de ciclosporina, episodis de rebuig de l'injert, milloria de la HPT i hiperTG.
- Objectiu: determinar el benefici de suplementació de o-3 en pacients post-TR
- Dosi: 1.2-5.4 g/dia, des del dia 1 fins a 1any post TR, durant màxim 1 any.
- Conclusió: no es demostra benefici clínic



Athina Tatsioni et al, *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2462-2470



ingrés cirurgia



- Maneig per diferents Serveis Mèdico-Quirúrgics:
- Endocrino → transició de NPT a NE per JEJ (1500 mL/dia)
- Nefrologia → control del tractament immunosupressor i funció renal
- Medicina infecciosa → tromboflebitis sèptica/artritis sèptica
- Reumatologia → exacerba artropatia
- Cirurgia → fístula entero-cutània



control evolutiu



- Reingrés 26/10/10 → estenosi anastomosi esofago-yeyunal
- Reingrés 30/11/10 → ingrés programat per EDA + dilatació esofàgica
- Reingrés 21/12/10 → ingrés programat per EDA + dilatació esofàgica
- Urgències 27/12/10 → sortida d'exsudat vinós per la ferida quirúrgica 6 dies post dilatació. Programació de nova EDA de control
- Exitus domiciliari el 11/01/2011



conclusions

- Immunosupressió farmacològica prolongada comporta un elevat risc oncològic
- Controvèrsia en l'administració de contrast iodat en context de IR
- Requeriment de reducció de pauta immunosupressora per diagnòstic de neoplàsia
- Peculiaritats en l'administració de tacrolimus endovenós
- Porina OprD com a mecanisme de resistència selectiva a carbapenems en la soca de *P. aeruginosa* aïllada
- Controvèrsia en el tipus d'emulsió lipídica per NPT en pacient crític i TR
- Controvèrsia del benefici de la suplementació amb ω -3 en pacient TR

