

La era de los trasplantes

J. Andreu y J.V. Torregrosa

*Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clinic í Provincial.
Barcelona*

El Dr. Andreu fue un excelente médico y persona bien querida en el Hospital Clínic y en el mundo de los trasplantes. Cuando algunos comenzamos a sentir interés en los trasplantes, el Dr. Andreu era una referencia obligada para nosotros.

He querido que la **historia de los trasplantes** sea contada por él, ahora que ya no puede hablar.

La sustitución del órgano enfermo por otro sano constituye la forma más espectacular de medicina reparadora y precisamente por ello ha sido un sueño largamente acariciado por la humanidad y que tiene ya su representación en ciertas formas de la mitología.

Un primitivo concepto de trasplante aparece en muchas culturas antiguas a través de formas quiméricas de héroes, reyes y dioses ideadas con el fin de resaltar las virtudes de estos seres. Probablemente el más antiguo y famoso ejemplo lo constituya Ganesha, dios hindú de la sabiduría y vencedor de todos los obstáculos: un dios surgido de un niño Kumar, a quien el rey Shiva trasplantó una cabeza de elefante. esta cabeza de elefante trasplantada explicaba su sabiduría y fortaleza.

La leyenda de los santos Cosme y Damián constituye la primera idea de trasplante de donante cadavérico con finalidad terapéutica: los santos amputaron la pierna de un gladiador etíope muerto para reemplazar la pierna gangrenosa del diácono Justiniano, sacristán da la basílica de Roma.

La época propiamente científica del trasplante de órganos empieza con nuestro siglo, cuando se pusieron a punto las técnicas de sutura vascular, después de las experiencias de Jaboulay, Murphy y Payr. En 1902 Ullman, cirujano vienés, comunicó el autotrasplante de un riñón de un perro a los vasos de su nuca empleando tubos protésicos. En 1906 Alexis Carrell, discípulo de Jaboulay, realizó un alotrasplante

renal en un perro mediante anastomosis vascular directa: fue este cirujano el que perfeccionó la técnica de anastomosis de triangulación vascular empleando sutura continua. En 1910 Unger, profesor de cirugía en Berlín, comunicó haber realizado más de 100 trasplantes de riñón de perros foxterrier a perros boxer. Al mismo tiempo, Carrell realizó trasplantes experimentales de riñones, tiroides, paratiroides, corazón y ovario, siendo reconocido su trabajo con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1912.

En 1933 se tiene noticia del primer trasplante de un riñón humano al hombre practicado en Ucrania por parte de Voronoy. Se trasplantó el riñón de un cadáver de grupo sanguíneo B a una enferma de grupo 0 con fracaso renal secundario a intoxicación por cloruro de mercurio (sublimado). El trasplante se planteó como tratamiento de esta intoxicación, a pesar de que era la anuria la que no permitía eliminar el tóxico y a su vez la retención del tóxico imposibilitaba la recuperación del funcionalismo renal. Es curioso reseñar que este trasplante se conoce a través de una publicación española ya desaparecida, *Siglo Médico*, debido a una traducción que realizó el Dr. Emilio de la Peña de un original de Voronoy. Este primer trasplante de riñón entre humanos (Voronoy criticó los xenotrasplantes intentados previamente por Matieu Jaboulay y Ernst Unger) fue un fracaso. La receptora falleció a las 48 horas sin haberse producido diuresis significativa por el riñón trasplantado.

Un momento histórico en el trasplante renal tiene lugar a principio de los años cincuenta, cuando un equipo americano (el de Hume y Merrill, en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston) y dos franceses (el de Kuss y Legrain en el Hospital S. Louis, y el de Michon y Hamburger en el Hospital Necker, ambos en París) ponen en marcha sus primeras experiencias de trasplante.

Hume et al. publicaron en 1953 los resultados de sus primeros 9 casos de riñones trasplantados en el muslo. La escasa experiencia y la pobreza de resultados obligaban a buscar una técnica simple de implantación del injerto y trasplantectomía. A pesar de que no se administraron fármacos inmunosupresores (aparte de algunas dosis de ACTH y esteroides), varios de estos injertos fueron funcionantes algunas semanas. René Kuss puso a punto en 1951 la técnica del trasplante renal habitualmente empleada desde entonces: riñón situado en la fosa ilíaca por vía retroperitoneal con anastomosis a los vasos ilíacos y reconstrucción urinaria por anastomosis ureterovesical.

En el Hospital Necker de París tuvo lugar el 24 de diciembre de 1952 el primer trasplante de riñón entre emparentados: un joven carpintero de 16 años cayó desde un andamio y sufrió una rotura de su riñón derecho, que tuvo que ser extraído.

Después de la intervención quedó anúrico y se descubrió que el riñón extraído era único. Seis días después se le trasplantó el riñón izquierdo de su madre. El riñón funcionó inmediatamente y la situación clínica y biológica del receptor mejoró rápidamente. Pero, a los 22 días del trasplante, la función del injerto fracasó por un episodio de rechazo y pocos días después el receptor falleció: no había posibilidades de diálisis y no se conocían tratamientos para solucionar el rechazo.

Murray (premio Nobel de Medicina en 1990), cirujano plástico, trabajó en injertos de piel a quemados durante la Segunda Guerra Mundial, con lo que obtuvo gran experiencia en el rechazo de estos injertos. Finalizada la guerra, se integró en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston, donde Hume estaba iniciando su experiencia de trasplante renal. Se interesó por los mecanismos de rechazo del riñón y llevó a término un importante número de estos trasplantes en el perro. Convencido de que el rechazo podía evitarse en casos de gran similitud genética entre donante y receptor, cuando en el otoño de 1954 acudió al hospital un enfermo urémico que tenía un hermano gemelo, Murray pensó que podría ser trasplantado con éxito. Se confirmó el carácter monozigótico de los hermanos por un trasplante de piel y por el estudio policial de las huellas digitales. El riñón izquierdo del hermano sano fue trasplantado al enfermo con la técnica de Kuss. El trasplante fue un éxito, a pesar de que 7 años después el receptor falleció por un infarto de miocardio.

Este éxito impulsó el trasplante entre gemelos: en Boston se realizaron 7 trasplantes de este tipo en poco más de 3 años, hasta enero de 1958. Parecía que sólo podían ser tolerados los trasplantes renales entre gemelos univitelinos, mientras que cualquier otro tipo de trasplante estaría condenado al fracaso rápido por mecanismos de rechazo.

La evidencia de que las radiaciones producidas en las explosiones atómicas inhibían la respuesta del sistema inmunitario justificó la práctica de la irradiación corporal total del trasplantado como forma de evitar el rechazo. La primera experiencia se realizó en Boston en 1958.

En 1959 Calne demostró que la mercaptopurina prolongaba la supervivencia de los riñones trasplantados a perros y en este mismo año la empleó por vez primera en un trasplante renal humano. A partir del año 1960 se utilizó este fármaco en Boston, París y Londres. Los resultados del trasplante renal, aunque todavía pobres, empezaron a mejorar, especialmente cuando se combinó la mercaptopurina y la irradiación corporal: 2 injertos funcionaron más de un año. Los trabajos de Calne prosiguieron, demostrando que el imidazol derivado de la mercaptopurina, la azatioprina, era más activa.

Desde principios de los años cincuenta se sabía que los glucocorticoides disminuían la reacción de rechazo de la piel trasplantada en diversos modelos experimentales, pero fue Goodwin (del Departamento de Cirugía de la Universidad de California) quien en 1960 solucionó por vez primera un episodio de rechazo de riñón administrando altas dosis de glucocorticoides. Starzl et al, en 1963, recomiendan el empleo sistemático de azatioprina y glucocorticoides desde el momento del trasplante.

A finales de los años sesenta el trasplante renal seguía siendo una intervención experimental de elevado riesgo: entre un 30 y un 40 % de los trasplantados con riñón de cadáver fallecían en el primer año, y la sépsis era la primera causa de muerte. El porcentaje de riñones funcionantes al año del trasplante era muy bajo. A lo largo de los últimos 25 años el progreso en el trasplante renal ha sido constante: la mortalidad ha disminuido de forma notable y hoy es del 5 % e incluso inferior en pacientes sin factores de riesgo.

Este progreso lógicamente también se ha traducido en un aumento de la supervivencia de los injertos. A final de los años setenta parecía que se había llegado al máximo conseguible: entre el 60 y el 70 % de los riñones de cadáver eran funcionantes al año del trasplante. En la última década se ha llegado a valores cercanos al 90 %. Después del primer o segundo año del trasplante la pérdida porcentual está actualmente entre el 3 y el 5 % por año.

Esta mejoría de resultados explica el incremento de los trasplantes realizados en los últimos años.

El trasplante renal en España ha ocupado durante muchos años un lugar retrasado en comparación al promedio de Europa en 1975 sólo se realizaron en nuestro país 39 trasplantes de riñón. El gran impacto del trasplante renal se produce a partir de la década de los años ochenta, con la introducción de la ciclosporina. En España en 1982 se efectuaron 393 trasplantes de riñón, en 1984 esta cifra aumentó a 688, en 1988 se superaron los 1.000 trasplantes renales, en 1990 se pasó a 1.240 y en 1992 se ha conseguido un lugar de privilegio con 1.492 trasplantes de riñón, lo que significa 39 trasplantes por millón de habitantes, uno de los más altos índices del mundo, por encima de los Estados Unidos, Francia y el Reino Unido.

La experiencia obtenida en el trasplante renal ha posibilitado la expansión y el progreso en el trasplante de otros órganos. En 1963 Starzl realizó en Denver un primer intento de trasplante hepático en el hombre, pero no es hasta 1967 cuando tiene lugar el primer trasplante con supervivencia prolongada realizado en la Universidad de Colorado a una niña de un año y medio de edad. Los trabajos

realizados por Starzl a partir de este momento, así como los de Calne y Williams permitieron que la mejoría de resultados fuera tal que lo que se consideraba un tratamiento experimental, pasara a ser una alternativa terapéutica. A partir de la introducción de la ciclosporina y con la experiencia acumulada los resultados no han dejado de mejorar consiguiéndose en la actualidad una supervivencia entre el 70 y el 80%.

El primer ensayo de trasplante de páncreas vascularizado en el hombre lo realizó Lillehei en 1966. Después de esa tentativa se realizaron muy pocos trasplantes hasta que Traeger y Dubernard idearon un nuevo enfoque quirúrgico con el doble trasplante renopancreático a diabéticos urémicos a finales de los setenta. El trasplante de páncreas total, la derivación de las secreciones exocrinas a la vía urinaria y la más potente inmunosupresión que produce la ciclosporina han posibilitado una espectacular mejoría en los resultados del trasplante doble de riñón y páncreas, con una supervivencia actuarial del injerto pancreático cercana al 80%.

El primer intento de trasplante pulmonar en el hombre lo llevó a cabo Hardy de la Universidad de Misissipi en 1963; el paciente sobrevivió 18 días. Desde entonces hasta 1980 se realizaron unos 40 trasplantes pulmonares con una mortalidad del 100 % al año. A principios de 1980 Cooper, de la Universidad de Toronto, gracias a los avances técnicos alcanzados y a la posterior introducción de la ciclosporina inició un programa de trasplantes pulmonares, tanto uni como bipulmonares con mejores resultados. En la actualidad la supervivencia, tanto de los trasplantes uni como bipulmonares, se sitúa alrededor del 70%.

El primer trasplante cardíaco fue realizado por Lower y Shumway en 1961, aunque la escasa supervivencia de los receptores hizo que la mayoría de los programas se abandonaran, pero al igual que el resto de órganos, las mejoras técnicas los avances en el diagnóstico y tratamiento del rechazo y la introducción de la ciclosporina han motivado un relanzamiento en la década de los ochenta, convirtiéndose en la única opción terapéutica efectiva a la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico. Hoy día se alcanzan supervivencias actuariales anuales superiores al 80%.

Capítulo aparte merece el trasplante de médula ósea. Tanto porque no implica una cirugía como por las funciones inmunitarias del «órgano» trasplantado, el trasplante de médula tiene características muy peculiares. Los primeros trasplantes de médula en el hombre los llevaron a cabo Jammet y Mathé en París con motivo del accidente en la central nuclear de Vinca (Yugoslavia) en 1957. No obstante, el

desarrollo de esta modalidad terapéutica se alcanzó casi 20 años después con el mejor conocimiento del sistema HLA, el progreso de la terapia antiinfecciosa y del soporte hemoterápico. En la actualidad un 40 % de los pacientes con hemopatías malignas difícilmente curables por otros medios y una gran mayoría de los pacientes con graves enfermedades hematológicas no neoplásicas curan de sus afecciones mediante un trasplante de medula a partir de un donante de gran identidad HLA.

Desde las primeras experiencias de trasplante se puso de manifiesto la imposibilidad de mantener largo tiempo funcionando un injerto. Este fracaso pronto se atribuyó a mecanismos agresivos del receptor contra el donante (teoría inmunitaria), desempeñando los linfocitos un papel fundamental. En esquema, se reconocen tres fases en el proceso de rechazo:

A) Estimulación del sistema inmunitario del receptor por los antígenos del órgano trasplantado (reconocimiento del antígeno): son los linfocitos T colaboradores (con marcador CD4) los que primariamente han de reconocer los antígenos adecuadamente presentados por las células presentadoras. Actualmente se conocen con notable detalle los mecanismos por los que el linfocito T, a través de su receptor Tcr, efectúa el reconocimiento antigénico².

B) Reacción del sistema inmunitario: una vez el linfocito T CD4 ha reconocido el antígeno, inicia una compleja transformación con fosforilación de proteínas citoplasmáticas que lleva a la producción de linfocinas que, a su vez, activan las distintas células implicadas en el rechazo: linfocitos T CD8, linfocitos B, monocitos, macrófagos y otras.

C) Lesión del injerto: de forma resumida puede decirse que la clona linfocitaria T CD8 activada infiltra el injerto, provocando su lesión y disfunción y, a su vez, la clona linfocitaria B activada libera anticuerpos que, por diversos mecanismos, lesionan el injerto.

Clásicamente se reconoce que la acción del sistema inmune contra el injerto puede tener lugar por dos mecanismos: el celular y el humoral. En la vía celular del rechazo existe una actividad citotóxica específica que parece mediada por las serinesterasas liberadas por los linfocitos T-CD8 diferenciados (linfocitos T citotóxicos) que infiltran el órgano trasplantado. Otras células como macrófagos, eosinófilos, basófilos e incluso polimorfonucleares, ejercen una acción lesiva del injerto por mecanismo menos específicos y probablemente más inflamatorios. Otras células que pueden desempeñar un papel secundario en la lesión del injerto son las denominadas agresivas naturales (*natural killer*). En la

vía humoral la acción lesiva viene desempeñada por los anticuerpos liberados por las células plasmáticas procedentes de la clona de linfocitos B activados y diferenciados. Los anticuerpos se unen a sus correspondientes antígenos y ejercen su acción tóxica sobre la célula diana a través de la activación del sistema del complemento (*complement dependent antibody*) (CDA) o de la denominada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Los anticuerpos que no activan el complemento pueden ejercer una acción lesiva del injerto a través de otras células que posean receptores del Fc en su membrana. Estas células (probablemente los linfocitos grandes granulares) no son por sí mismas citotóxicas para el injerto, pero el complejo célula-anticuerpo es capaz de provocar la lisis de la célula portadora del antígeno.

Parece también que ciertos mediadores, como el factor de necrosis tumoral y la linfocitotoxina, liberados por algunas células activadas, especialmente leucocitos y macrófagos pueden causar directamente una lesión en el órgano trasplantado.

Desde que se publicaron en 1978 las primeras experiencias clínicas con ciclosporina en receptores de un trasplante hay numerosos estudios que demuestran la mayor eficacia de este fármaco en comparación a la azatioprina para el control del proceso de rechazo. La ciclosporina inhibe la síntesis de interleucina 2 por parte del linfocito T CD4 (30). La nefrotoxicidad es su efecto secundario más frecuente y grave. Se intenta controlar este problema a través de una cuidadosa monitorización de la ciclosporinemia para ajustar la dosis. Muchos equipos la asocian a la azatioprina para poder administrar dosis más bajas.

El suero antilinfocitario es obtenido de un animal inmunizado contra los linfocitos humanos y su principal inconveniente es el aumento de la incidencia de infecciones virales.

El anticuerpo monoclonal más utilizado en el trasplante de órganos es de origen murino y va dirigido contra el marcador CD3 de los linfocitos T8. Su principal inconveniente (aparte de la reacción febril y a veces disneica que producen las primeras dosis) reside en la fugacidad de su acción: aparecen anticuerpos antimurinos que anulan su actividad y por ello sólo pueden administrarse durante un corto plazo de tiempo.

En la actualidad se están investigando un grupo de inmunodepresores que auguran un futuro todavía más brillante para el trasplante de órganos. Aparte de la gran variedad de anticuerpos monoclonales activos frente los más diversos marcadores de las distintas poblaciones linfocitarias, sobresalen la rapamicina y el FK 506, antibióticos macrólidos con acción inhibidora de la interleucina 2.

La actual multiplicación de los trasplantes y la constante mejoría de sus resultados justifican que nuestra época pueda ser calificada desde el punto de vista médico como la «era de los trasplantes de órganos». Cabe pensar que en un futuro inmediato todavía aumentará la importancia del trasplante en la moderna medicina.

La introducción de nuevos fármacos con acción sobre el sistema inmunitario (más eficaz y selectiva), el mejor conocimiento del proceso de rechazo y de los mecanismos de tolerancia, la profilaxis eficaz y el mejor tratamiento de las complicaciones del trasplantado, se traducirán sin duda en una todavía mayor supervivencia de receptores e injertos a corto y largo plazo.

Cabe sospechar que la actual demanda de trasplantes todavía aumentará. Enfermos hoy considerados poco aptos para ser trasplantados serán candidatos normales en un futuro próximo. El problema hoy acuciante de obtener suficientes órganos, será incluso más grave. Por ello, muchos investigadores dirigen su atención al xenotrasplante, donde los órganos procedentes de primates podrían ser los ideales, aunque el número de grandes monos en el mundo es reducido y por ello se investiga también con órganos de otros animales, especialmente con cerdos sometidos a manipulaciones genéticas que posibilitan ser tolerados por el hombre. Todo ello parece conducirnos al reencuentro con los trasplantes de las míticas historias de Ganesha.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaham BD. Transplantation timeline. transplantation 1991 51:1-21. 2. Veoronoy. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial en el hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y **sobre la trasplantación** del riñón cadáverico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. Siglo Med 1936; 97: 296-298.
3. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. J Clin Invest 1955 34: 327-382.
4. Michon L, Hamburguer J, Ceconomos P, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme aspects médicaux et biologiques. Press Med 1953; 61:1.419-1.423.

5. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between sevenpairs of identical twins. Ann Surg 1958; 148:343-359.
6. Muray JE, Merriil JP, Dammin GJ, Deal JB, Walter CW, Brooke MS, et al. Study on trasplantation immunity after total body irradiation: Clinical and surgical investigation. Surgery 1960- 48:272-284.
7. Calne RY. The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by ómercaptapurine. Lancet 1960- 1:417-418.
8. Goodwin WE, Kaufman JJ Mims MM, Turne! RD, Glassock R, Goldman R, et al. Human renal transplantation: Clinical experiences with ó cases of renal homotransplantation. J Urol 1963; 89:13-24.
9. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet 1963- 117:385-395.
10. Andreu J. Trasplante renal. Estado actual y perspectivad de futuro. Med Clin (Barc) 1988; 91:546-555.
11. Torregrosa JV, Oppenheimer F Trasplante renal Med Integr 1991 18:444-451.
12. Davis MM, Bjorkman PJ. T-receptor genes and T-cell recognition. Nature (Londres) 1988; 334:395-402.
13. Bachs FH, Sachs DH. Current concepts: transplantation immunology. N Engl J Med 1987; 317:489-492.
14. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 2:1.323-1.327.
15. Calne R. Cyclosporin in cadaveric cenal transplantation: 5-year followup of a multicentre trial. Lancet 1987; 11 :506-507.
16. The Canadian Multicentre Transplant Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med 1986: 314:1.219-1.225.
17. Traeger J, Touraine JL, Mal;k MC. Globulina antilinfocitaria y drenaje del conducto torácico en el trasplante renal. En: Caralps A, Gil-Vernet JM, Vlves J, Andreu J, Brulles A, Tornos D., editores. Trasplante renal. Barcelona: Toray, 1983; 360-371.

18. Land W. Monoclonalantibodies in 1991: New potential options in clinical immunosuppressive therapy. Clin Transplan 1991 5:493-500.

19. Cameron JS. The future of nephrology with special regard to advances treatment. Kidney Int 1992; Supl 38: 203-212.

Med Clih (Barc) 1993; 100 Supl 1: 32-34