

Tema de actualización

Conceptos generales sobre trasplantes de órganos y tejidosJean Sebastián Seguin Tovar¹¹Depto. de Cirugía experimental, Facultad de Medicina, UNAM**Introducción**

En el corto plazo de una generación, hemos sido testigos de cómo el “trasplante de órganos” se ha convertido de una idea impráctica y utópica en uno de los avances más importantes dentro de la medicina moderna. Desde los primeros experimentos llevados a cabo en animales por investigadores como A. Carrel y Ullman a principios de siglo, hasta la década de los años 50 cuando se realizaron los primeros trasplantes “exitosos” de riñón en humanos, el avance fue enorme. Sin embargo, el mayor progreso en el área se ha dado en las últimas dos décadas, y hoy en día se consideran prácticas rutinarias con gran éxito los trasplantes de riñón, corazón, hígado, médula ósea, hueso, piel y córnea. Estos son posibles gracias al avance tanto de técnicas quirúrgicas como al desarrollo de fármacos inmunosupresores. Este desarrollo también ha tenido gran impacto social, legal y filosófico, ya que los órganos transplantados tienen que provenir de algún donador, por lo tanto se han visto involucrados conceptos morales, religiosos, bioéticos y legales que, en general, suelen obstaculizar la práctica de trasplantes.

Hechos importantes en el desarrollo de los trasplantes de órganos.

Fue a principios de siglo, cuando un pequeño grupo de investigadores en Europa y Estados Unidos, experimentaron por vez primera con el trasplante de órganos. El primer trasplante reportado fue el que realizó Ullmann en 1902 en Viena, transplantando experimentalmente un riñón de perro, de su posición normal a los vasos del cuello. En la misma época Carrel, Briau y Villard, en Lyon, buscaban mejores métodos de sutura vascular, lo que resultó en la famosa técnica de Carrel para suturar vasos, usada hasta en nuestros días. Carrel decide irse a Estados Unidos y ahí realiza el primer trasplante cardiaco, implantando el corazón de un perro en los vasos del cuello. Fue M. Jaboulay, el maestro de Carrel, quien entusiasmado por el éxito de su alumno, realizó el primer trasplante renal (en 1906), de un puerco y una cabra (xenoinjerto) al brazo de dos pacientes con insuficiencia renal crónica, que estaban por morir. Y así continuó por poco tiempo la experimentación

con trasplantes, pero al ver que en general los animales o los pacientes transplantados, sobrevivían pocas horas (dos semanas a lo más), la práctica de los trasplantes se abandonó hasta los años 50. Se postularon entonces las primeras hipótesis de que existían mecanismos intrínsecos de los tejidos, mecanismos inmunológicos que provocaban una reacción de rechazo. Fue entonces cuando nació el concepto de inmunosupresión, y varios grupos de investigadores empezaron otra vez a experimentar usando radiación y cortisona como métodos de inmunosupresión. En los años 60 empezaron a usarse fármacos como prednisona y azatioprina con mejores resultados. En 1967 el cirujano sudafricano C. Barnard realizó el primer trasplante exitoso de corazón humano, causando gran emoción en el mundo entero y levantando las primeras preocupaciones de tipo moral por tratarse del corazón.

La invención de las máquinas de hemodiálisis y la bomba cardiaca mecánica facilitaron el manejo terapéutico de los pacientes transplantados. En 1962, Hamburger se interesó en la compatibilidad de los tejidos, pero no fue hasta 1980 que Dausset identificó los principales antígenos responsables del rechazo de los trasplantes (Human Leucocyte Antigen HLA), lo que posteriormente se llamaría Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH, o MHC en inglés), y desde entonces se comenzó a tratar de encontrar donadores y receptores compatibles histológicamente. El descubrimiento de la ciclosporina como fármaco inmunosupresor (en 1978, su primer uso clínico) vino a reemplazar a los demás con mejores resultados. Las dificultades ahora ya no son quirúrgicas o inmunológicas, sino que giran en torno a la disponibilidad de órganos para transplantar, suscitando todavía problemas de tipo bioéticos y legales, que trataremos más adelante. Por el momento se revisará el conocimiento actual en inmunología de los trasplantes.

Conceptos generales en inmunología de los trasplantes

Desde los primeros experimentos de Carrel y sus colaboradores, se sospechó que existían mecanismos intrínsecos a los tejidos, que provocaban la necrosis de los trasplantes. En 1933, Mann y colaboradores, al encontrar histológicamente que los corazones transplantados estaban infiltrados completamente de linfocitos y células polimorfonucleares y

que los vasos sanguíneos estaban ocluidos con numerosos trombos, concluyeron que: *“Ya hemos visto que la supervivencia del corazón trasplantado no depende de la técnica del trasplante sino de algún factor biológico que probablemente sea el mismo que está involucrado en la falla de los trasplantes de otros tejidos y órganos”*. Poco a poco se fueron descubriendo mecanismos o fármacos que alargaban la vida del trasplante; así nació lo que es la inmunosupresión.

Por otro lado, se notó que los trasplantes en los que el huésped y el donador eran compatibles respecto a los grupos sanguíneos ABO, duraban más tiempo y generaban menos complicaciones. Esto provocó que algunos grupos de investigadores empezaran a experimentar con trasplantes en diferentes poblaciones genéticas de ratones. Estos experimentos condujeron a la hipótesis de que el sistema inmunitario reconoce productos de genes polimorfos, que se expresan de forma codominante en el injerto. Poco después se identificaron un grupo de genes que parecían ser los responsables del rechazo del injerto; lo que hoy en día se conoce como Complejo Mayor Histocompatibilidad (CMH o MHC).

Todo este avance en la inmunología del trasplante dio lugar al desarrollo de un vocabulario especializado :

Injerto: Células tejidos u órganos que se trasplantan de un individuo a otro.

Autoinjerto: Injerto que se trasplanta de un individuo al mismo individuo.

Isoinjerto o sininjerto: Injerto proveniente de un individuo genéticamente idéntico al huésped.

Alloinjerto: Injerto proveniente de un individuo de la misma especie, pero genéticamente diferente del huésped.

Xenoinjerto: Injerto proveniente de un individuo de especie diferente al huésped.

Se llama **trasplante ortotópico u heterotópico**, según si el injerto se coloca en su posición anatómica normal u otra.

El conocimiento actual en la inmunología del trasplante podemos resumirla en el párrafo siguiente.

El trasplante de tejidos u órganos completos de un individuo a otro que no es idéntico genéticamente, produce una respuesta inmunitaria específica, que llamada **Rechazo**, que puede “destruir” el injerto. Los principales antígenos involucrados son las formas alélicas extrañas de las moléculas de clase I y II de CMH unidas a péptidos propios. El rechazo está mediado principalmente por linfocitos T citotóxicos (LTC-CD8, estimulados principalmente por moléculas de clase I extrañas) y linfocitos T cooperadores (LTH-CD4, estimulados principalmente por moléculas de clase II extrañas), aunque también los anticuerpos producen rechazo.

En los trasplantes de órganos sólidos pueden producirse varios patrones de rechazo. Los anticuerpos preexistentes, a menudo IgM dirigidos contra antígenos ABO de células endoteliales, pueden producir un **rechazo hiperagudo** caracterizado por la trombosis generalizada de los vasos del injerto. Los anti-

cuerpos producidos en respuesta al injerto producen la necrosis de las células vasculares, lo que se llama **rechazo vascular agudo**. Los LTC alorreactivos infiltrados en el injerto provocan la necrosis de las células parenquimatosas, lo que se llama **rechazo celular agudo**. El **rechazo crónico** se caracteriza por fibrosis, y puede representar la cicatrización del rechazo agudo o una reacción de hipersensibilidad retardada en la pared de las arterias, con arterioesclerosis acelerada e isquemia del injerto.

El rechazo puede evitarse o tratarse de diversas maneras; induciendo en el huésped inmunosupresión, minimizando la inmunogenicidad del injerto (por ej. limitando las diferencias alélicas), o induciendo tolerancia en el huésped. La mayor parte de la inmunosupresión se dirige contra las respuestas de LT, utilizando glucocorticoides (cortisona, prednisona...), fármacos citostáticos (6-mercaptopurina, azatioprina...), agentes inmunosupresores específicos (ciclosporina A que bloquea la síntesis de IL-2) y anticuerpos anti célula T (OKT3 Anti-CD3). La inducción de tolerancia específica es el objetivo de una gran parte del trabajo experimental actual. La inmunosupresión aumenta el riesgo de complicaciones bacterianas, de infecciones virales (citomegalovirus...), de neoplasias relacionadas con virus (linfoma de cel. B, carcinoma epidermoide de la piel, sarcoma de Kaposi...) y otras enfermedades de tipo oportunista; por lo tanto, se tiene que poner especial cuidado para evitar el contacto con cualquier agente patógeno.

Implicaciones bioéticas y legales de los trasplantes de órganos y tejidos.

El increíble avance en los trasplantes de órganos ha hecho que se considere como tratamiento de elección (rutinario) en insuficiencia renal crónica, problemas cardíacos diversos, y otros. Sin embargo, ha surgido un problema mayor; la disponibilidad de órganos para trasplantar. En efecto, en la gran mayoría de los trasplantes (salvo el trasplante renal) son de órganos únicos vitales y que forzosamente tienen que provenir de un cadáver; la demanda de órganos ha crecido tanto que, por ejemplo en México, de 4000 pacientes que en un año esperan un órgano, sólo 600 lo reciben, por no haber suficientes donadores, y esto es igual en todo el mundo.

Los problemas sentimentales surgen cuando un paciente fallece sin haber especificado si quería donar sus órganos, y en este caso son los familiares cercanos que tienen que decidir. Algunos, sin embargo, consideran eso como una mutilación, una traición al familiar fallecido o quieren conservar el cuerpo íntegro para su entierro. En casos de muerte súbita por accidentes o trauma, la negación psicológica de que su familiar ha fallecido dificulta aún más la donación del cuerpo o de algún órgano. El caso específico del corazón, tiene un problema adicional para su donación por todo el peso simbólico que carga.

Del punto de vista moral, el problema ha llegado a ser tal que los líderes religiosos de casi todo el mundo han tenido

que expresar su posición al respecto. Por ejemplo, en el Talmud, se prohíbe la mutilación de un cuerpo o beneficiarse en cualquier forma de un cadáver, pero estas consideraciones se pueden pasar por alto si se siguen los mandamientos del *Pikuakh nefesh* (“la preservación de la vida”). En 1982, la más alta autoridad religiosa del Islam, declaró permitido el trasplante de órganos, a pesar que en general es prácticamente imposible practicar autopsias, o disecciones de cadáveres. Todo depende del concepto de la vida y la muerte de cada religión; para algunas el cuerpo es sólo una “envoltura” del alma, para otras es lo más importante que tiene el individuo. Por lo tanto, se tienen que tomar muy en cuenta los valores morales-religiosos del receptor y del donador, para cualquier trasplante.

Del punto de vista legal, el problema es aún más complejo pues un mal apego a las leyes puede derivar en comercio de órganos ilícito, mientras que el seguimiento estricto de las leyes retrasa mucho los procedimientos, y es común que para cuando están listos los trámites legales, el órgano que se iba a trasplantar ya no es viable. Por lo tanto se ha tenido que legislar de manera escrupulosa las condiciones en las que se puede realizar un trasplante. El concepto o definición de muerte se ha tenido que modificar; antes se consideraba que la muerte, desde el punto de vista jurídico, correspondía al paro cardiorrespiratorio, sin embargo ahora se utiliza el concepto de “muerte cerebral” que comprende los siguientes signos: ausencia completa y permanente de conciencia; ausencia permanente de respiración espontánea; falta de percepción y respuesta de los estímulos externos; ausencia de reflejos en los pares craneales; persistencia mínima de seis horas de los cuatro signos mencionados. Ausencia de antecedentes inmediatos de ingestión de bromuros, barbitúricos, alcohol y otros depresores del sistema nervioso central; y electroencefalograma isoelectrico que no se modifique con estímulo alguno, con seis horas mínimos de duración.

En México, la Ley General de Salud incluye varios artículos que regulan claramente la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos. Para que proceda legalmente la donación de órganos se requiere lo siguiente:

1. Consentimiento del donador (que ahora se le llama “disponente originario”), mediante documento entregado en vida frente a notario público o ante dos testigos, el cual surtirá efectos *post-mortem*.

2. En caso que no exista tal documento, el consentimiento podrá otorgarlo el familiar más cercano (disponente secundario).

3. En caso de necropsia indicada legalmente, no se requiere autorización alguna (en la práctica se pide la autorización de los familiares y en caso negativo no se dispone de los órganos).

4. En caso de órganos provenientes de un cadáver, se requiere de un certificado de pérdida de la vida (“muerte ce-

rebral”), expedido por dos profesionales de la salud distintos de los que integren el equipo quirúrgico que realizarán el trasplante.

Esta misma ley contempla los delitos posibles respecto al comercio de órganos con sus respectivas penas, y los criterios para considerar a un paciente como receptor y a algún familiar del paciente como “disponente originario” vivo, en caso de órgano doble o no vital.

Perspectivas futuras

Hoy en día, la carencia de donadores de órganos ha llevado la atención de los médicos a la posibilidad de trasplantar órganos de otras especies mamíferas (especialmente de cerdo y de cabra) en humanos (xenoinjertos). Esto ha causado obviamente mucha polémica, y ha traído nuevos cuestionamientos bioéticos. También se ha incursionado en la posibilidad de trasplantar tejido fetal por sus propiedades menos inmunogénicas y la posibilidad del sistema nervioso central. Es claro pues, que la práctica de trasplantes de órganos y tejidos, sigue siendo un campo en el que falta mucho por conocer y que en los próximos años se lograrán avances importantes que completarán el capítulo y resolverán incógnitas.

Referencias

1. Hamilton D. Kidney Transplantation : A History. En : Peter J. Morris, compilador. Kidney Transplantation. Principles and practice. 3o. edición. New York. Ed. W.B. Saunders Company 1988.
2. Roy Porter. The Cambridge Illustrated history of Medicine, Cambridge : Cambridge university Press 1996.
3. The New Encyclopaedia Britannica, volume 16 (989, 992) and 23 (p. 791), USA 15a. ed. 1992.
4. Marshall V. Organ and tissue transplantation : past, present and future. *Med J Aust* 1982 ; 2(9) : 411-4.
5. Grover FL y col. The past, present, and future of lung transplantation. *Am J Surg* 1997;173(6):523-33.
6. Memoria del foro académico. Estado actual de los trasplantes de órganos en México (análisis y recomendaciones). Academia Mexicana de Cirugía. México 1992. Dr. A. Treviño Becerra, Dr. r. Argüero Sánchez, Dr. G. Zenteno Alanís.
7. Rodeheffer RJ, McGregor CG. The development of cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67(5):480-4.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y Molecular, 2o. edición. México : Ed. Interamericana McGraw-Hill, 1995.
9. Calne RY et al. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet* 1978;1(8075): 1183-5.
10. Calne RY et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2(8104-5):1323-7.
11. Oka T, Yoshimura N. Immunosuppression in organ transplantation. *Jpn J Pharmacol* 1996;71(2):89-100.
12. Ting A, Morris PJ. Matching for B-cell antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation. *Lancet* 1978;1(8064):575-7.
13. Parrott N. Transplant update. *Br J Theatre Nurs* 1996;6(5):39-42.
14. Mühlbacher F. Transplantation today. *Radiologe* 1997;37(3):191-6.
15. Wig N y col. Brain death and organ donation. *Natl Med J India* 1997;10(3):120-5.
16. Jozse Trontelj. Brain Death and Organ Transplantation : Biological, Ethical and Philosophical issues. *Zdrav Vestn* 1996;65:165-170.