

CONFERENCIA MAGISTRAL

EL TRASPLANTE DE ORGANOS¹

MANUEL QUIJANO²

A sí como la década de los 1940 presencié el nacimiento y desarrollo de la cirugía pulmonar, y la siguiente el auge de la cirugía cardiovascular, corresponde a la séptima década del siglo caracterizarse entre otros logros extraordinarios de la tecnología, por desarrollar una nueva rama de la ciencia, la biología del trasplante de órganos, que trasciende las miras puramente aplicativas para plantear problemas que se relacionan con la comprensión de la vida. Pocas veces se ha visto en la historia de la ciencia que los especialistas de disciplinas tan diversas como la inmunología, la genética, la bioquímica, la terapéutica y la técnica quirúrgica, hayan unido sus esfuerzos para lograr en un tiempo sorprendentemente corto, resultados con un impacto tal que, no

por los recursos publicitarios actuales ni por sus aspectos sensacionalistas —sino más bien a pesar de ellos— han interesado en tan alta medida a los médicos, a los científicos y al público en general. No es por coincidencia ni por efecto del deseo inmaduro de “estar al día” que, en el mundo entero, un número enorme de los mejores cerebros dediquen su tiempo, su ingenio, su inventiva y su capacidad de análisis a este campo; ni que tantas universidades, laboratorios e instituciones altruistas inviertan sus mejores recursos en el mismo sentido haciendo posible que se lleven casi de inmediato a la cabecera del enfermo los beneficios salidos de los talleres de las ciencias básicas. El futuro de cualquier ciencia es siempre impredecible; pero el de la biología del trasplante de órganos lo es a tal grado, que en 1968, Medawar confesaba al cerrar el II Congreso Internacional de Trasplantes que, con toda honestidad, no hubiera sido capaz dos años antes de pre-

¹ Presentada en la XII Jornada Médica Nacional de la Academia Nacional de Medicina.

² Académico numerario. Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

decir casi un solo tema de la agenda que acaba de discutirse. Hay, empero, una predicción que me atrevo a aventurar: para dentro de 20 años, un buen porcentaje de las camas de hospital estarán dedicadas a enfermos a quienes se les sustituirán órganos funcionalmente inservibles con aparatos mecánicos o con otros órganos procedentes de cadáveres humanos o de animales.

Claro es que, aunque los logros sorprendentes se adscriban lícitamente a los sesentas, este nuevo campo de la medicina no nació por generación espontánea. Varias décadas antes los estudios sobre la inmunología de los tumores, el desarrollo de las especies fijas de ratones, el conocimiento de los determinantes isoantigénicos, los sistemas llamados de aleles y las técnicas para el reconocimiento serológico de los anticuerpos, crearon bases firmes para el actual florecimiento.

Sólo por curiosidad, recordemos que en 1771 el cirujano inglés John Hunter trasplantó dientes de un individuo a otro, así como los testículos de un gallo a una gallina sin que, según sus palabras "se alterara la disposición" de esta última. Un poco después, en Milán, Baronio trasplantó piel de un sitio a otro en una oveja y demostró que estos autoinjertos prendían definitivamente. Pero en realidad no es sino hasta 1902 en que se inicia el trabajo con método científico: Ullman, De Castello y Carrel trabajando independientemente, implantan riñones en el mismo animal y en otros individuos de la misma o de diferente especie, y observan que esos riñones son capaces de formar orina casi de inmediato pero que, cuando no se trata de

un autoinjerto, dicha función cesa al cabo de 7 a 10 días y el órgano se necrosa; incomprensiblemente, agrega Carrel, "ya que las anastomosis vasculares estaban en perfecto estado".

INMUNOLOGÍA

Durante algún tiempo se trabajó indiscriminadamente en trasplantes de piel pero tanto Lexer en Alemania como Holman en la Unión Americana, empezaron a convencer a sus colegas del diferente comportamiento de los auto y los homoinjertos y de que, con algunas excepciones, lo que es verdad para los injertos de piel lo es también para otros tejidos. Aunque sospechado desde tiempo atrás, no fue sino hasta los trabajos de Medawar, a partir de 1943, que se demostró sobre bases experimentales que la causa de la destrucción de los homoinjertos era un estado de inmunidad activa, producido en el receptor. La prueba más convincente fue el fenómeno del segundo injerto que, aunque informado por Jensen desde 1903, fue debidamente valorado por Medawar en un paciente quemado que recibió piel del mismo donante con quince días de intervalo.

Los segundos injertos se habían aplicado cuando empezaban a perderse los primeros; pero ahora, en lugar de durar quince días, comenzaron a necrosarse en una semana. El mismo autor observó que los trasplantes de piel únicos y pequeños, sobrevivían mejor que los mayores, pero cuando se ponían varios de diversos tamaños de un solo donante, el período de sobrevida era idéntico para todos; observó asimismo que se necesitaba un tiempo mínimo de doce días entre los dos injertos para observar el

fenómeno de rechazo rápido y, por último que si el segundo injerto provenía de un donante diferente, su sobrevida era igual a la del primero, es decir, no había rechazo rápido.

Se hizo claro que el rechazo de los trasplantes depende de las diferencias genéticas entre donante y receptor, ya que los trasplantes entre gemelos idénticos o entre miembros de una cepa fija de animales (isoinjertos), prendían permanentemente. En 1945 Owen, al estudiar el fenómeno del quimerismo de grupos sanguíneos entre bovinos gemelos dizigotos, que en la vida intrauterina comparten la circulación y tienen una sola placenta, hizo una observación interesante; estos gemelos no idénticos aceptan injertos de uno a otro, y demostró así la existencia de la *tolerancia natural*.

Burnet y Fenner habían sugerido que el sistema inmunológico del feto podía reconocer como propios toda clase de tejidos o proteínas, es decir, sin reaccionar contra ellos, pero que después del nacimiento reconocía como extraños a las proteínas nuevas con las que entraban en contacto. Billingham y sus colaboradores, del grupo de Medawar, para demostrar lo anterior, desarrollaron un avance técnico formidable al poder injertar en la vena de fetos de ratón, células esplénicas de ratón adulto de una cepa diferente; esos ratones, después del nacimiento, aceptaban injertos de la cepa donante. Quedaba demostrada así la existencia de una *tolerancia inducida* artificialmente, un avance tan importante que le valió a Medawar el premio Nobel.

Este grupo de investigadores continuó

trabajando y en 1956 demostró el fenómeno de *inmunización adoptiva* o transferencia. Si se inyectan un embrión de pollo o un feto de ratón con células inmunológicamente competentes de un adulto, los injertos de piel después del nacimiento son bien tolerados. Pero si más tarde se le trasplanta a un receptor, un ganglio linfático de un miembro no tolerante de su misma cepa, rechaza el injerto previamente aceptado. Ahora se sabe que esa inmunización adoptiva puede producirse no sólo con ganglios linfáticos sino también con células aisladas y aun con elementos subcelulares, es decir, que existe un factor de transferencia.

Los antígenos que provocan el rechazo son múltiples, residen en varias partes de la célula y son transmitidos por varios cromosomas. Pero hay unos más fuertes que otros en el sentido que la incompatibilidad con respecto a uno puede ocasionar el rechazo rápido, mientras que la incompatibilidad de otros permite una sobrevida mayor. Un ejemplo de antígeno débil es el que radica en el cromosoma Y y por esto los trasplantes de piel de macho a hembra, en animales de la misma cepa, se rechazan lentamente.

Felizmente se ha visto que las propiedades biológicas de histocompatibilidad de los antígenos son compartidas prácticamente por todas las células del organismo, aunque en diversa cuantía en cada tejido; que las fracciones subcelulares son activas; que los antígenos son insolubles por su cercana asociación con el retículo endoplásmico y que su composición química es fundamentalmente de glicolipoproteínas.

De acuerdo con algunos conceptos actuales, basados en la experimentación, los antígenos son primeramente fagocitados por células del sistema reticuloendotelial y/o por las dendritas de células especializadas de los ganglios linfáticos y se forma así un "superantígeno" que confiere propiedades inmunogénicas a esos mismos primitivos antígenos, que serán así capaces de estimular los linfocitos en los ganglios, las placas de Peyer o el bazo, para dar lugar a la formación de anticuerpos. Esto es una hipótesis, pero aun cuando no fuera totalmente cierta, lo que sí es definitivamente verdadero es que los antígenos de trasplante pasan por los linfocitos, porque el fenómeno de transferencia adoptiva de que se habló antes, parece restringido a dichas células obtenidas de ganglios linfáticos. Los linfocitos son, en otras palabras, la clave en el "reconocimiento" de los antígenos; "visitan" el trasplante según Medawar, se convierten en unas células grandes pironinofílicas y se dividen subsecuentemente en dos linfocitos pequeños "activados" o sensibilizados, que juegan un papel muy importante en el inicio del rechazo.

GENÉTICA

Desde el descubrimiento de los grupos ABO por Landsteiner, se vio que los antígenos de histocompatibilidad (H) son determinados genéticamente y pueden radicar tanto en los eritrocitos, como en los linfocitos, las plaquetas o las proteínas plasmáticas e inclusive en tejidos particulares de algunos órganos. Se vio primeramente la im-

portancia de grupos ABO y del grupo P de los mismos eritrocitos en la sobrevida de injertos de piel. Después se demostró que otro gran grupo de sistemas antigénicos estaba en los leucocitos y desde los estudios de Dausset en 1953, de Van Rood, Payne y otros, se ha trabajado sobre el grupo llamado HLA (antígenos de histocompatibilidad leucocitaria), que se expresa también en prácticamente todos los tejidos y ha venido a constituir probablemente el principal sistema de histocompatibilidad.

Gorer en 1956, descubrió el elemento genético responsable de la histocompatibilidad en el ratón. Estudiando una cepa que presentaba una anomalía en la cola, relacionada con el cromosoma 9, observó que esos ratones rechazaban fuertemente tejidos de otras cepas, por lo que dedujo que el gene responsable de la histocompatibilidad debía estar precisamente en el cromosoma 9; fue así que se identificó el llamado locus H-2 en el ratón, de importancia capital para la evolución de la inmunogenética.

De la misma manera, estudiando los antígenos de compatibilidad en los humanos y combinando los conocimientos obtenidos de las pruebas de leucoaglutinación y de linfocitotoxicidad Dausset e Ivanyi propusieron en 1965 que la mayoría de los antígenos leucocitarios son componentes de un complejo sistema inmunogenético que denominaron Hu-1. Se ha visto que dichos antígenos se transmiten como caracteres autosómicos condominantes en tres sublocus. (Tabla 1).

Desde 1937, Gorer, había demostra-

TABLA 1
 SISTEMA HL-A

<i>Sublocus</i>	<i>Grupos antigénicos</i>
Primero	HL-A 1 HL-A 2 HL-A 3 HL-A 4
Segundo	HL-A 5 HL-A 6 HL-A 7 HL-A 8 HL-A 9
Tercero	HL-A 6 HL-A 11

do la existencia de anticuerpos en la sangre de ratones a quienes se había hecho trasplante de piel. Continuando estos trabajos en el humano, se han llegado a establecer conocimientos importantes.

Los anticuerpos circulantes son producidos principalmente por las células plasmáticas y en menor grado por los linfocitos. El primer producto de estos elementos celulares es una proteína de un alto peso molecular, del orden de 1.000,000, denominada inmunoglobulina M; después es formada otra con peso molecular de aproximadamente 160,000, llamada inmunoglobulina G. Existen otras, las IgA, IgD e IgE, pero tienen un papel secundario en el rechazo del tejido trasplantado. Las inmunoglobulinas están formadas por una pareja de polipéptidos pesados y otra de ligeros, unidas por enlaces de disulfuro cuya situación se conoce bien; de hecho, la química de las IgM, ha avanzado en forma importante, gracias a estudios en que se parte la molécula para observar cuál es la por-

ción más activa, dónde radica la capacidad de unión con el antígeno, en qué parte se une el complemento, cuál es la función de cada polipéptido, pesado o ligero, y muchas otras de sus características metabólicas.

En la inmunología de los trasplantes, los anticuerpos humorales pueden dañar el injerto, ya sea reaccionando directamente con los antígenos extraños, en el sitio mismo de su producción, o formando complejos antígeno anticuerpo que tienen secundariamente un efecto tóxico sobre el órgano trasplantado.

En resumen, queda claro que en la respuesta del organismo a un alotrasplante intervienen fenómenos tanto de inmunidad celular como humoral y que el linfocito es a la vez el vehículo para la sensibilización contra el injerto, como el efector del rechazo.

Se dijo antes que los antígenos son insolubles, pero se han podido aislar las fracciones subcelulares activas y, esas sí son solubles. Los estudios en este campo han llevado a establecer la potencia biológica de esas fracciones subcelulares en la sensibilización del injerto pero, más importante que eso, han servido de preludeo a estudios que intentan incrementar la tolerancia. En animales, incompatibilidades histológicas menores se han superado con un tratamiento previo del receptor a base de esas fracciones subcelulares, por un fenómeno cuyo mecanismo se desconoce y que se ha llamado de "sobresaturación antigénica" que interferiría con la capacidad de reconocimiento inmunológico en un nivel central. Existe la posibilidad también de que ese pretra-

tamiento aumente la producción de anticuerpos o de otros factores del suero, y que estos se combinen con los determinantes antígenicos del injerto y lo vuelvan menos inmunogénico. En otras palabras, si hay contacto directo entre un antígeno soluble y los linfocitos sensibilizados, puede desarrollarse un estado específico de falta de reactividad o inmunotolerancia. En otras palabras, una dosis muy grande de un antígeno soluble proporcionado a un animal no expuesto antes a esa sustancia, puede ocasionar que parte de ese antígeno escape del sistema reticuloendotelial y entre en contacto directo con los linfocitos, induciéndose así la tolerancia.

Como se ve, se ha abierto aquí un amplio campo de experimentación que parece prometedor. La solubilización de antígenos específicos va por buen camino y se estudia ya el pretratamiento de receptores humanos con antígenos de trasplante, potentes y altamente purificados. Tal vez no esté lejano el día en que se logre la desensibilización específica para trasplantes, al igual que se puede provocar una cierta resistencia inmunológica para antígenos microbianos como el del bacilo tuberculoso o el tetánico.

PRUEBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

La especificidad de un individuo consiste en la combinación de los múltiples alelos que ocupan un lugar cercano en los cromosomas. Se han descrito 40 posibles combinaciones de los grupos HL-A, pero no todos son igualmente importantes y en la actualidad se han simplificado las técnicas para reco-

nocer los fundamentales y tipificarlos.

Estas técnicas son principalmente tres: aglutinación, fijación de complemento y la llamada de citotoxicidad. La primera es muy poco sensible y la segunda puede reconocer muy pocos antígenos. La de citotoxicidad es muy sensible y la Terasaki, que es la usada ahora, tiene la ventaja de ser una microtécnica. Mediante computadora, Van Rood probó un número grande de sueros de mujeres múltiparas contra un número mayor de muestras de leucocitos y pudo así hacer concordar los tipos descubiertos por muchos investigadores, de manera de permitir una nomenclatura universal y reconocer los grupos de antígenos más potentes. (Tabla 2). La prueba de la citotoxicidad permite seleccionar las parejas de donador y receptor que mejor pronóstico pueden tener por presentar el menor número de incompatibilidades, cuando se trata de donante vivo, o descartar una combinación muy desfavorable si se trata de un trasplante de cadáver.

Hay que agregar que existe una técnica útil para la histocompatibilidad pero que no es de tipificación. Se trata de la prueba cruzada en que se buscan reacciones entre el suero del receptor con células del donador o viceversa. Se pueden detectar así anticuerpos séricos preformados en el receptor contra antígenos del donante, de obvia importancia para el futuro de un trasplante. Esos anticuerpos se observan en múltiparas, pacientes que han recibido muchas transfusiones de sangre o que han sido sometidos a repetidas diálisis extracorpóreas en máquinas que emplean sangre.

TABLA 2
NOMENCLATURA DEL SISTEMA HL-A
NOMENCLATURA PREVIA DE VARIOS INVESTIGADORES

<i>Nomenclatura actual</i>	<i>Amos</i>	<i>Batch- lor</i>	<i>Cep- lini</i>	<i>Dausset</i>	<i>Kissmeyer- Nielsen</i>	<i>Paynel Bodmer</i>	<i>Van Rood</i>	<i>Shulman</i>	<i>Terasaki Walford</i>
HL-A1	19	1	To- 8	11	LA1	LA1	LA1	—	1 Lc-1
HL-A2, or HL-AMac	1	5	To- 9	1 or Mac	LA2	LA2	8a	PIGrLyB1	2 Lc-2
HL-A3	4	—	To-10	12	LA3	LA3	LA3	Hill	8 Lc-3
HL-A4									
HL-A5	45	25	To- 5	5	—	—	Da5	—	6 —
HL-A6									
HL-A7	2	—	To-20	10	—	4d	7c	—	5 Lc-8
HL-A8	41	2	To- 7	8	—	7d	7d	—	11 Lc-7

FUENTE: Bull. W.H.O. 39: 483, 1968.

La comparación de los grupos anti-génicos ha permitido formar un cuadro con los diversos grados de compatibilidad (Tabla 2), pero sólo el grado A puede asegurar un pronóstico bueno (Tabla 3).

Las pruebas de histocompatibilidad se han realizado en varios centros desde 1966 y, como las técnicas han evolucionado, apenas ahora se empieza a estar en condiciones de evaluarlas, aunque ese análisis se facilita en parte por la existencia en la ciudad de Boston de un registro internacional de trasplantes de riñón. Antes de 1966, apenas el 27% de los trasplantes de cadáver funcionaron por un año y sólo el

20% llegaron a dos años. En 1968 se vio que esas cifras habían aumentado a 45 y 38% respectivamente, dato importante sobre todo si se toma en cuenta que el número de trasplantes de riñón proveniente de cadáver alcanzó entonces la cifra global del 41.4%.

En 1967, Terasaki halló que de los casos en que el riñón sobrevivió más de tres meses, es decir, aquellos en que no había habido morbilidad a consecuencia del acto quirúrgico, el 90% de los casos en que había buena compatibilidad llegó a dos años, mientras que sólo alcanzó esa sobrevida el 73% de los casos en que no había tal compatibilidad.

TABLA 3

ESCALA DE GRADOS DE COMPATIBILIDAD ENTRE DONADOR Y RECEPTOR BASADA EN LA COMPARACION DE GRUPOS ANTIGENICOS LINFOCITARIOS Y PRUEBAS CRUZADAS

<i>Compatibilidad o incompatibilidad</i>		<i>Descripción</i>
<i>Grado Subgrado</i>		
A	A (-)	Compatibilidad elevada: suele ocurrir entre padres e hijos o más raramente entre personas no relacionadas entre sí.
B	B ()	Compatibilidad aceptable en casos no urgentes: el receptor tiene un grupo antigénico ausente en el donador.
	B (-)	Compatibilidad no recomendable, el receptor tiene tres o más grupos antigénicos ausentes en el donador.
C		Incompatibilidad: el donador tiene un grupo antigénico ausente en el receptor.
D		Incompatibilidad: el donador tiene dos grupos antigénicos ausentes en el receptor.
F		Incompatibilidad por presencia de anticuerpos en el suero del receptor contra antígenos del donador.

En publicaciones más recientes, el optimismo de Terasaki ha disminuido, pero de cualquier manera se observa que, tanto analizando los casos de éxito como los de fracaso, la compatibilidad de las pruebas citotóxicas influye de una manera definitiva. Si no resuelven el problema de evitar el rechazo, sí constituyen un elemento útil en el pronóstico.

Una observación interesante es que la posibilidad de encontrar parejas compatibles entre personas no relacionadas familiarmente, es más frecuente de lo que se calculaba. Por esto se han creado programas de intercambio de órganos entre diferentes hospitales, ciudades y aun países que favorecen el aprovechamiento de órganos trasplantables. Estos programas tienen como núcleo un laboratorio de histocompatibilidad, en donde se almacena la información por medio de una computadora; cuando hay una probabilidad de obtener un órgano de cadáver se envía oportunamente sangre y la máquina determina con mayor rapidez que el hombre quién es el receptor más adecuado para el caso. Es este un ejemplo de lo que se puede lograr en el plan de cooperación científica.

REACCIÓN DE RECHAZO

En cuanto al rechazo, no es tampoco un proceso simple, sino multifactorial y complejo que no sólo muestra variaciones cualitativas, sino diferencias cuantitativas básicas en su fisiopatología, que corresponden a cuadros clínicos bien caracterizados: subagudo, sobreagudo y crónico.

a) *Subagudo*. Es la forma más común y se inicia entre la segunda semana y el cuarto mes después del injerto, cuando menos para el riñón. La reacción anatómica tiene lugar en el espacio intersticial, en el endotelio vascular o en las células parenquimatosas o tubulares del riñón. Se caracteriza por proliferación tisular con infiltración abundante de células plasmáticas y linfoides tanto en los glomérulos como en los túbulos pero principalmente en el espacio intersticial y ocasiona de cualquier manera isquemia y necrosis; el flujo sanguíneo decrece, la filtración glomerular disminuye y la función renal se altera progresivamente a menos que las medidas terapéuticas detengan el proceso anatómico e inmunológico.

b) *Sobreagudo*. Esta forma se presenta en las primeras 48 horas de trasplante pero probablemente se inicia a los pocos minutos de que se establece la circulación en el injerto. Es desencadenada seguramente por anticuerpos humorales, existentes debido a una sensibilización previa por un trasplante anterior, transfusiones o embarazos. Es felizmente más rara y desde el punto de vista anatómico la reacción ocurre en el endotelio vascular de la corteza renal, con proliferación de polimorfonucleares que producen trombosis y destrucción. Clínicamente se caracteriza por fiebre alta, leucocitosis, oliguria o anuria, aumento de células en el sedimento urinario y dolor e hinchazón considerable en la zona del injerto, mismos datos que para la reacción subaguda pero más acentuados. Este rechazo sobreagudo es casi siempre irreversible, a pesar de cualquier tratamiento.

c) *Crónico*. El rechazo crónico se ve meses o años después de lo que parecía ser un trasplante realizado con éxito y se desarrolla en forma insidiosa. En el caso de trasplante renal puede presentarse como un síndrome nefrótico o como una insuficiencia renal progresiva. Las biopsias revelan proliferación del endotelio de los vasos en el glomérulo y obliteración. Por el hecho de ser predominantemente una lesión vascular se parece más a la sobreaguda pero de lento desarrollo y se debe probablemente a la acción de anticuerpos humorales que no modifican la azatioprina o la prednisona; de ahí la utilidad de la globulina antilinfocítica en el tratamiento de esta forma de rechazo.

INMUNOSUPRESIÓN

El dominar la tendencia del organismo a rechazar un homoinjerto ha sido uno de los problemas más importantes. En el caso del riñón en que se obtiene ahora resultados aceptables para cualquier método terapéutico, la sobrevida fue prácticamente nula, hasta que se introdujo en 1960 el actual régimen de inmunosupresión. Puesto que ha quedado establecido que el linfocito es el principal responsable del rechazo la lucha se ha dirigido a su destrucción o a la reducción de sus propiedades inmunológicas. Se han empleado múltiples procedimientos.

Radiación ionizante. Basada en que el linfocito es muy sensible a la radiación, se le ha empleado en diversas formas: la aplicación de dosis letales sobre todo el cuerpo, seguidas de trasplante de médula ósea, forma que ha

sido abandonada; la aplicación de dosis subletales a todo el cuerpo o la irradiación del sitio del injerto o de los órganos más importantes del sistema reticuloendotelial —bazo y timo— que tiene un valor muy escaso; irradiación extracorpórea de la sangre o de la linfa que se hacen circular por una cámara; irradiación del órgano injertado, a dosis bajas, en los días inmediatos al trasplante, que puede tener un cierto valor pero tiende a abandonarse como rutina; y por último irradiación del injerto durante los episodios de rechazo, que sí parece ser útil.

Fistula del conducto torácico. Este método se basa en que la linfa tiene una proporción muy alta de linfocitos y su extracción disminuiría el número de células inmunológicamente activas. Se ha empleado en experimentación y en algunos humanos; se drena la linfa por varios días y se sustituye el volumen con soluciones cristaloides y albúmina humana por vía venosa o se readministra la linfa por vía oral. Se desconocen las consecuencias exactas del procedimiento desde el punto de vista inmunológico y hay inclusive discrepancia sobre el hecho de si se produce efectivamente linfopenia. Es un método difícil, caro, peligroso inclusive, y que probablemente nunca será muy útil.

Drogas citotóxicas. Entre estas se han utilizado agentes alquilantes, antagonistas del ácido fólico y derivados de las purinas. Los agentes alquilantes actúan sobre los llamados centros nucleofílicos de las moléculas y alteran el DNA. El más conocido es la ciclo-

fosfamida que ha sido poco empleada y con resultados poco favorables.

De los antifólicos, se sabe que afectan la síntesis de proteínas y purinas principalmente al timidilato que se encuentra sólo en el DNA, y por lo tanto afectan la división celular. El más conocido es el ametopterín, y aun cuando se conocen bien sus efectos inmunosupresivos, se han realizado muy pocas investigaciones sistemáticas para determinar su acción sobre anticuerpos circulantes.

De los derivados de las purinas, en cambio, se tiene una buena experiencia. Los estudios se iniciaron en 1959 cuando Schwartz y Dameshek inyectaron albúmina humana a conejos, al mismo tiempo que les administraban 6-mercaptapurina, y observaron que esos animales no desarrollaban anticuerpos, pero sí lo hacían si después se les inyectaba albúmina de carnero. Al año siguiente, Calne empezó a usar esa sustancia en los trasplantes de riñón en perro y muy pronto se empezó a emplear inclusive en humanos. Pronto se desarrolló un derivado imidazólico, la azatioprina, con tan buenos resultados que originó la explosión de trasplantes a partir de 1962.

En la actualidad es la droga no sólo de elección sino prácticamente obligatoria y de uso rutinario. Su acción bioquímica se ejerce sobre la síntesis e intercambio de los nucleótidos de las purinas y varios sistemas enzimáticos de los precursores de DNA y RNA. Otras drogas de este grupo son la actinomicina C que por su mayor toxicidad, se reserva tan sólo para el rechazo agudo.

Desgraciadamente, a pesar del hecho de que la azatioprina ha permitido el éxito del trasplante renal, no deja de tener importantes efectos colaterales nocivos: disminución de las defensas del organismo frente a infecciones bacterianas, virales o de hongos; reducción en el crecimiento de niños pequeños; depresión de la médula ósea; lesiones esqueléticas; hipertensión arterial ocasionalmente y otras consecuencias metabólicas. No es esta, por otra parte, la solución definitiva de la reacción de rechazo; en muchos casos su acción no es efectiva y todavía numerosos enfermos mueren por rechazo o por efectos de la droga pero, en todas formas, la azatioprina ha representado un adelanto de considerable trascendencia.

Corticosteroides. De igual importancia que la azatioprina es la cortisona y la combinación de ambas drogas ha revelado ser todavía mucho mejor. La cortisona por sí sola es uno de los medios más efectivos para dominar el rechazo agudo, precisamente cuando se requiere una acción rápida y la azatioprina no puede emplearse por haber insuficiencia renal aguda. A dosis altas de 200 ó 300 mg y combinada con la irradiación del injerto, se puede vencer el rechazo en un número importante de casos.

Al parecer, los corticosteroides actúan disminuyendo los linfocitos circulantes, deprimen la formación de anticuerpos, actúan ligeramente sobre la reacción antígeno-anticuerpo y son capaces de suprimir la hipersensibilidad. También, desgraciadamente, los corticosteroides tienen efectos colaterales indeseables, de todos conocidos, como la

reactivación o producción de úlcera péptica, el síndrome de Cushing, la osteoporosis y una tendencia a bloquear el mecanismo de defensa reticuloendotelial.

Globulina antilinfocítica. Los estudios sobre sueros heterólogos antileucocitarios son antiguos y se inician con Metchnikoff en 1899. Pero es hasta 1956 que empieza a usarse con fines inmunosupresores, ya como suero antilinfocítico para convertirse después en globulina específica antilinfocítica. Se obtiene de caballos, cabras, carneros o conejos, sensibilizados con células humanas provenientes de ganglios linfáticos, bazo, timo o de la linfa tomada del conducto torácico y, en el animal de experimentación, ha dado buenos resultados a juzgar por la prolongación de la sobrevida de homoinjertos y por la mayor tolerancia a hetero o genoinjertos. En el humano se usa casi corrientemente en ciertos casos y se conoce su efecto que, aunque bueno y prometedor, no es desgraciadamente comparable a la obtenida en el laboratorio; esto se debe tal vez a que la dosis usada en el hombre ha sido mucho menor. A pesar de las dosis relativamente bajas, la globulina antilinfocítica (GAL) tiene también inconvenientes: es difícil de estandarizar y, puede sensibilizar en corto tiempo al paciente, ya que se trata de sueros heterólogos. Además, puede disminuir la resistencia a infecciones virales; su aplicación es muy dolorosa, produce fiebre y las reacciones anafilactoides son comunes. En algunos pacientes se han visto trombocitopenias y en casos aislados se ha relatado el desarrollo de un

linfoma maligno, posiblemente relacionado con la administración del suero.

Para evitar el dolor se ha intentado usar la vía venosa, lo que aumenta los peligros. El mayor de éstos es que provoque una lesión renal porque los anticuerpos no se ligan en su totalidad a linfocitos, y alguno de sus componentes pueden reaccionar con la membrana glomerular basal.

De todas formas, la globulina antilinfocítica es una arma más para la inmunosupresión. Aunque no mejore las estadísticas de sobrevida de los injertos, su utilidad es grande en el sentido de que permite disminuir las dosis de azatioprina y de corticosteroides. Además, en los casos de rechazo crónico o cuando una infección hace particularmente peligroso el uso de los citotóxicos, la GAL puede resolver la situación sin aumentar la prednisona.

Otras medidas de inmunosupresión. Unas cuantas palabras tan sólo a propósito de la timectomía y de la esplenectomía. Basándose en las observaciones de laboratorio que los ratones timectomizados al nacer son inmunológicamente incompetentes, se utilizó dicho procedimiento en un grupo de pacientes con trasplante renal. Los resultados no fueron alentadores y, convencidos de que el timo en el adulto no tiene un papel importante en la respuesta inmunológica, el procedimiento se ha abandonado.

La esplenectomía ha sido empleada igualmente, si no con la idea de que tenga un efecto inmunosupresor importante, sí de que facilite el tratamiento con el método habitual. Después de tener, en varios centros, una experiencia

suficiente, se puede afirmar que no prolonga la vida de los injertos y que representa inclusive un peligro potencial, el de favorecer las trombosis y la embolia pulmonar. Sin embargo, se emplea cuando hay que hacer un segundo trasplante con la esperanza de disminuir el peligro de un rechazo sobreagudo.

Para cerrar este capítulo, es obligatorio añadir un concepto aceptado universalmente: cuando la reacción de rechazo es inevitable, es preferible abandonar el trasplante y salvar la vida del paciente, mejor que empeñarse en el uso de drogas potencialmente mortales. Esto es aplicable para el caso del riñón en que el enfermo puede mantenerse con diálisis periódicas hasta que pueda realizarse un segundo injerto, pero no puede decirse, desafortunadamente para el caso del corazón o el hígado.

CONSERVACIÓN DE ÓRGANOS

Debe primeramente hacerse una distinción entre lo que es conservación de órganos a *corto* o a *largo plazo*. Corto plazo significa el mantenimiento de un órgano en un estado tal que pueda recuperar su función rápidamente, al reimplantarlo después de pocas horas o días. Conservación a largo plazo implica la posibilidad de almacenar ese órgano en un banco, por semanas o meses. Obviamente esto último es el ideal ya que permitiría balancear la oferta y la demanda tanto en el tiempo como en el espacio, es decir, geográficamente. Y si se piensa en términos de conservación de células y no sólo de almacenamiento de órganos, no

puede menos que recordarse que, al parecer, se ha logrado ya congelar semen, eritrocitos y leucocitos sin dañarlos fatalmente, sometiénolos a temperaturas de 170°C bajo cero.

Por lo pronto, y en el laboratorio de experimentación, se ha logrado mantener riñones, páncreas e hígados por un tiempo que parece razonable, 12, 24 y hasta 72 horas. El método usado se basa principalmente en hipotermia, de 2 a 4°C. Si se agrega una atmósfera de oxígeno hiperbárico —3 a 4 atmósferas— y todavía más, perfusión continua o intermitente, pulsátil en ocasiones, con sangre diluida y otros agentes farmacológicos como clorpromazina e hidrocortisona, los resultados son mejores. Los riñones así tratados pueden recuperar su función al cabo de pocos días de reimplantarse, y mantener la vida de un animal al que se le hace nefrectomía contralateral.

Esto es ya un gran adelanto. Almacenar un órgano por 24 horas, significa la posibilidad de realizar pruebas de histocompatibilidad más acuciosas, el transporte de un órgano de una ciudad a otra, efectuar una autopsia que reduzca el riesgo de transmisión de cáncer o infecciones, y la preparación más adecuada del receptor. En el humano, estos métodos han permitido ya la utilización con éxito de riñones extraídos hasta 17 horas antes del implante y no parece lejano el día en que el almacenamiento por 24 horas sea el procedimiento de rutina, con lo que se cambiará el sistema de escoger el mejor receptor para un órgano, por el de seleccionar el mejor órgano para un receptor. Las líneas actuales de investi-

gación con el uso de antimetabolitos que se inyectan inmediatamente después de la muerte parecen simplificar los problemas de conservación y preparación de órganos para trasplante.

ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

En la literatura de los trasplantes suelen encontrarse capítulos intitolados de logística, término que, aunque antiguo, se ha resucitado ahora en la informática para referirse a esos puntos de deducción pura sobre proposiciones muy primitivas y escasos números. En este campo, los que lo emplean se refieren al problema de la demanda futura de órganos y las posibles fuentes de aprovisionamiento.

Al lado de esas reflexiones caben otras que se refieren a aspectos sociales y económicos. Si, como se decía en un principio, se ha creado una nueva ciencia, la biología del trasplante, esto ha implicado un esfuerzo enorme de colaboración, no únicamente entre diversas especialidades médicas, sino un trabajo interdisciplinario que puede considerarse como ejemplar y representativo de lo que deben ser las actividades culturales modernas. Se ha creado una sociedad científica internacional que intercambia constantemente experiencias, realiza congresos y crea organismos multinacionales para sostener la investigación; se han realizado reuniones en que no sólo se tocan cuestiones clínicas o de ciencias básicas, sino que se abordan aspectos éticos de insólita profundidad como la definición de la muerte; se han propiciado discusiones con filósofos, teólogos y jurisconsultos

para tratar de reglamentar la obtención, conservación y disposición de órganos humanos de personas y de cadáveres; se han organizado oficinas de registro internacional para recoger datos veraces y procesarlos con medios y técnicas avanzadas, para obtener una información cualitativa y cuantitativamente valiosa que pueda ser utilizada más rápidamente en el mundo entero. Se ha creado así la conciencia de la obligación de cada grupo de trasplante, de informar de sus experiencias, éxitos o fracasos, para que esa experiencia se convierta en propiedad de todo el mundo médico en el lapso más corto.

Como ejemplos de esta desinteresada colaboración se pueden mencionar unos cuantos: los laboratorios pioneros y a la vez más avanzados en la tipificación de antígenos reciben muestras de los lugares más remotos para procesarlos y ofrecer la información requerida a quien la solicita; asimismo, se distribuyen los antisueros a otros laboratorios para que se pueda realizar el mismo trabajo en otras partes sobre bases uniformes; la organización Eurotransplant ha establecido un intercambio de órganos entre países distintos para lograr formar las mejores parejas de donante-receptor e incrementar las posibilidades de éxito; los gobiernos municipales, estatales y aun nacionales ofrecen facilidades para el transporte de médicos, pacientes u órganos, medidas antes tomadas tan sólo en caso de catástrofes o peligros de escala mundial.

No puede negarse que todo lo relacionado con los trasplantes es muy caro y que, inclusive en los países más ricos,

tiene que pensarse en ciertas prioridades de financiamiento tanto en el trabajo clínico como en la investigación. En los Estados Unidos se ha calculado que un trasplante renal cuesta aproximadamente 5,000 dólares, suma considerable pero inferior al costo anual de un paciente sometido al programa de diálisis crónica, que llega a 14,000 dólares. En ese mismo país se calcula que mueren alrededor de 160,000 personas de enfermedad coronaria en un año; de ellos, la mitad fallece antes de llegar al hospital y 40,000 pueden ser reintegrados a una vida activa en su comunidad. Apenas 10,000 al año serían candidatos potenciales a un trasplante cardíaco. Pero en ese mismo tiempo, fallecen 60,000 adultos jóvenes por traumatismo o hemorragia subaracnóidea que hubieran sido buenos donantes potenciales.

Con el trasplante renal se calcula que para 1980, 5,000 individuos en edad productiva podrán ser rehabilitados cada año. Con el trasplante cardíaco, ahora en 1970, si no se les prolonga la vida a un cierto número de enfermos condenados a morir en 6 meses, cuando menos se les da ocasión de liberarse temporalmente de medicamentos, respiradores, disnea e invalidez.

No es raro que los grandes acontecimientos sirvan de catarsis para la sociedad humana siempre en tensión. Sucedió hace 40 años con el psicoanálisis, hace uno con la llegada del hombre a la Luna, y hace dos con el trasplante cardíaco. Desde el púlpito, la prensa o la silla de los legisladores, se derramó un caudal de consejos, advertencias, exhortos y comentarios. Pero tanto entre los profanos como entre los médicos pocos dudarán que el trasplante de órganos quedará incluido algún día en la práctica clínica ordinaria, incluyendo los heteroinjertos.

Por el momento, dos cosas parecen importantes: primero, que a pesar de las prioridades económicas, o mejor, dentro de esas prioridades, se consideren las erogaciones que implican la práctica y la investigación de la biología de los trasplantes. Segundo, que más que las legislaciones orientadas fundamentales a tipificar sanciones, es necesaria una política de información, consejo y educación del público para que conozca las potencialidades de las ciencias biomédicas, deje de propiciar el sensacionalismo y colabore psicológica y materialmente al éxito de este glorioso y digno esfuerzo del hombre.