

HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

*J. M.^a Puig.
Hospital de la Esperanza. Barcelona*

PRIMEROS EXPERIMENTOS

Las razones que movían a los pioneros de esta técnica se basaban en la rapidez de los avances de la cirugía tanto clínica como experimental quedando como desafío mayor la puesta a punto de la anastomosis vascular. El entreno en esta técnica conllevó la práctica de los primeros ensayos en el campo del trasplante. En aquel momento en Europa había varios centros de prestigio entre los que sobresalían Viena, Bucarest y Lyon. El primer experimento con éxito fue realizado por Ullman en 1902 que llevó a cabo un autotrasplante de un riñón de perro desde su posición anatómica normal a los vasos del cuello. En el mismo año y también en Viena, von de Castello realizó un trasplante renal entre perros. Ninguno de los dos prosiguió con su trabajo experimental aunque ambos llegaron a alcanzar renombre como reputados cirujanos.



En Lyon, descolló la figura del profesor Jaboulay y de su alumno Carrel. A este último se le puede atribuir la paternidad del método moderno de sutura vascular, utilizado con pocas variaciones hasta nuestros días. Carrel marchó a los EEUU donde se dedicó intensamente al campo del trasplante en animales de experimentación. Demostró la viabilidad técnica de las suturas vasculares logrando el funcionamiento correcto de los autotrasplantes y demostrando que los alotrasplantes fracasaban al poco de su realización. Sus trabajos y observaciones le valieron el Premio Nobel de Medicina en el año 1912.

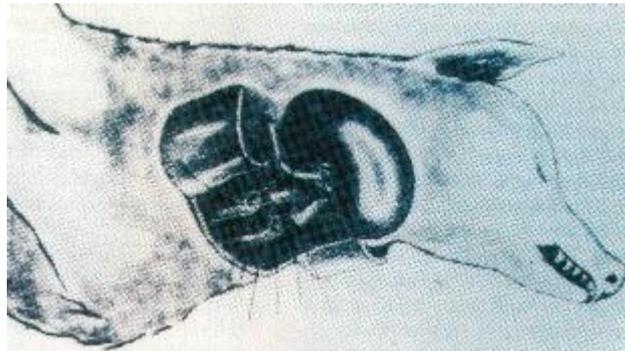
Estos primeros experimentos tan solo constataron su posibilidad técnica aunque pronto se observó la imposibilidad de mantener con vida largo tiempo a ningún animal al que se le habían extirpado sus propios riñones y se le había trasplantado el riñón de otro animal: era imposible mantener la función del órgano trasplantado. La naturaleza de este fracaso fue interpretada de dos formas: una primera teoría, denominada de la <atrepsía> afirmaba que cada individuo tiene una sustancia vital propia necesaria para la supervivencia y crecimiento de sus tejidos. Al realizar un trasplante, una cierta cantidad de esta sustancia vital está presente en las células trasplantadas permitiendo su supervivencia durante un corto período de tiempo, tras el cual, al agotarse esta sustancia, los tejidos y órganos trasplantados mueren. Esta hipótesis no resistió la fuerza de la teoría de la <inmunidad> según la cual el receptor pone en marcha <mecanismos de defensa> que llevan a la destrucción del órgano. Queda así definido el concepto de rechazo. El desarrollo de esta teoría corre paralelo al nacimiento y desarrollo de una nueva ciencia: la Inmunología.

Durante esa primera década del siglo que tanto auge para el aspecto quirúrgico del trasplante, los métodos de estudio de la función renal eran muy rudimentarios, tanto desde el punto de vista de las determinaciones de laboratorio como de los métodos radiológicos lo cual hacía muy difícil el estudio fino de los cambios en la función renal. Esta realidad añadida al

desconocimiento de los mecanismos del rechazo, comportó una disminución del interés en el trasplante de órganos que cayó prácticamente en el olvido salvo brillantes excepciones.

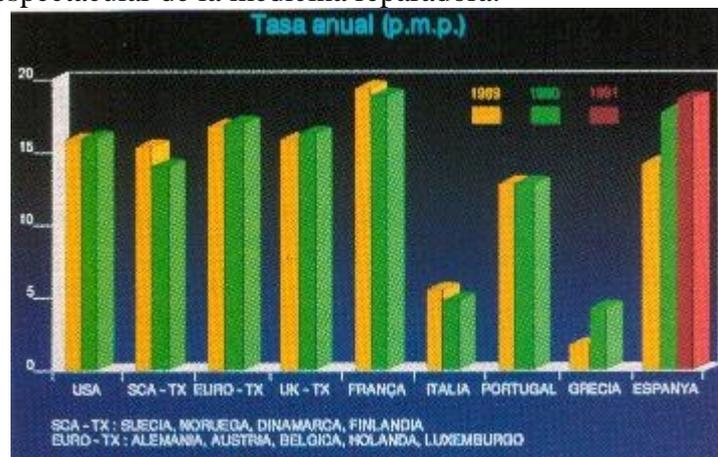
PRIMEROS TRASPLANTES RENALES EN HUMANOS

El profesor Jaboulay, maestro de Carrel, llevó a cabo en 1906 el primer trasplante humano de riñón del que se tiene noticia. Para ello utilizó como donante el riñón de un cerdo al que colocó en el brazo de un paciente con IRC (Xenoinjerto). El riñón funcionó aproximadamente una hora. Debemos tener en cuenta, que la utilización de un animal como donante era aceptable aquel momento, sobre la base de las numerosas comunicaciones en la literatura de la época en las que se afirmaba la viabilidad de los injertos de piel provenientes de animales. Hunger que trabajaba en Berlín experimentando con animales, intentó también llevar a buen puerto varios xenotrasplantes, uno de ellos en una chica joven a la que implantó un riñón de mono que jamás llegó a funcionar.



PERIODO DE CONSOLIDACIÓN

El elemental desarrollo de estas primeras experiencias y teorías posibilitaron la introducción de la técnica del trasplante en el hombre, materializándose un viejo sueño de la humanidad que se remonta a la mitología: sustituir el órgano enfermo por otro nuevo. La manifestación más espectacular de la medicina reparadora.



Hasta poco antes de los años 50, hubo pocas aportaciones a los estimulantes experimentos de la primera década de la centuria. El principal acontecimiento, aislado y muy poco difundido, fue protagonizado por el cirujano ucraniano Woronoy que en 1933 trasplantó un riñón procedente de un donante muerto a consecuencia de un traumatismo craneal. Fue colocado a un enfermo con IRA secundaria a una intoxicación por mercurio. El grupo sanguíneo del donante era B, mientras que el del receptor era O. El tiempo de isquemia caliente fue de unas seis horas y el riñón fue implantado bajo anestesia local en la ingle del receptor. Es evidente a la luz de los conocimientos actuales la inviabilidad de este trasplante contra grupo sanguíneo y con un tiempo de isquemia caliente extremadamente prolongado. En 1949 Voronoy había llevado a cabo seis actos de este tipo sin éxito en ningún caso.

En 1946 Hufnagel, Hume y Landsteiner en Boston realizan un trasplante renal bajo anestesia local y en el brazo a una joven con necrosis tubular aguda. El injerto funcionó un breve periodo de tiempo, que fue suficiente para permitir la recuperación de la necrosis tubular y salvar la vida de la muchacha. Este evento marcó decisivamente el gran interés en la diálisis y en el trasplante de este hospital, pionero durante la era moderna de este campo. Simultáneamente, Simonsen en Dinamarca y Dempster en Inglaterra iniciaron estudios sobre el mecanismo del rechazo concluyendo ambos que la responsabilidad del rechazo se debía a mecanismos inmunológicos. Asimismo se debe también a ellos la actual colocación intrapélvica de los injertos renales frente a la técnica previa de anclaje superficial.

En 1951, dos grupos inician programas de trasplante renal de forma simultánea. En París Küss, Servelle y Dubost. En Boston Hume. Ningún equipo utilizó inmunosupresión y de forma sorprendente se logró la supervivencia de alguno de estos injertos. La serie de París, incluye el primer trasplante renal de donante vivo emparentado que fue efectuado por el Prof. Hamburger. El paciente había sufrido un traumatismo al caer de un andamio y tuvo que extírpasele un riñón que resultó ser único. El riñón trasplantado procedía de su madre y funcionó normalmente durante 22 días, después de los cuáles, se produjo una hematuria y una brusca insuficiencia renal. En Boston inician un programa de trasplante con gemelos univitelinos que consigue excelentes resultados. Muchos de los receptores de aquella época se hallan todavía hoy con vida. En esos momentos parecía que sólo el trasplante entre gemelos univitelinos era capaz de ser tolerado largamente, mientras que cualquier otro tipo estaría condenado al fracaso precoz.

INMUNOSUPRESIÓN

Se vio claro que no era posible ningún nuevo trasplante sin disminuir o anular la reactividad natural frente a los antígenos de histocompatibilidad. Billingham, Brent y Medawar en Boston, publicaron su primer trabajo sobre inducción de un estado de falta de respuesta específica a los antígenos del injerto. Definieron el concepto de <tolerancia> como la disminución o supresión específica de la reactividad inmunológica, causada por la exposición de los animales a los antígenos de histocompatibilidad del animal dador del injerto, antes de la maduración de su sistema inmunitario.

Estos investigadores descubrieron que podían aprovechar la baja reactividad inmunológica frente a los antígenos de histocompatibilidad que existe en el periodo neonatal para inducir un estado de tolerancia permanente frente a dichos antígenos, inyectando durante este período, células procedentes de la misma cepa de ratones que en el futuro serían utilizados como donantes de aloinjertos cutáneos. Estas investigaciones fueron decisivas al aparecer el concepto de inmadurez del sistema inmunológico y la posibilidad de manipularlo en unas circunstancias en las que la reactividad frente a otros antígenos se encuentra atenuada o abolida.

En esta línea de trabajo, entre 1959 y 1962 algunos nefrólogos como Hamburger en París y Merrill en Boston, pensaron que una forma de disminuir la respuesta inmunológica, evitando el rechazo, consistiría en poner al paciente urémico en un estado de <inmadurez inmunológica>. Para ello, emplearon la irradiación linfática total que provocaba una depleción casi total de la población linfocitaria, favoreciendo así el estado de tolerancia. La alta mortalidad que comportaba la aplicación de esta técnica impidió su utilización como método inmunosupresor útil.

Pero la búsqueda de una terapia inmunosupresora continuó. Schwartz y Sameshek fueron los primeros en observar que la 6-mercaptopurina (6-MP), utilizada como tratamiento anticanceroso, tenía propiedades inmunosupresoras. Sir Roy Calne, en aquellos años (1960) residente en el Royal Free Hospital de Londres, tras leer el artículo publicado por los dos autores mencionados, se desplaza a Boston. Allí entra en contacto con la compañía farmacéutica Wellcome, propietaria de la 6-MP, que le proporciona un nuevo derivado de la misma llamado Azatioprina. En el año 1962 la comercialización de la Azatioprina se hizo extensiva, así como su uso en el campo del trasplante, a todos los equipos que requieran su uso. En cuanto a otras

drogas inmunosupresoras básicas, cabe mencionar en lugar destacado a los corticoides. Godwin fue el primero en utilizarlos en este campo de la medicina, aunque sólo como tratamiento de la crisis de rechazo. El uso regular y simultáneo de ambas drogas fue popularizado por el Dr. Starzl a través de sus artículos y comunicaciones.

Los resultados a principios de la década de lo 60 eran realmente pobres: una mortalidad del orden del 50% o superior y una supervivencia funcional del injerto que no puede calificarse más que de anecdótica. Los resultados pronto mejoraron y la mortalidad se reducía a un 25% en la década de los setenta. A esta mejoría en los resultados contribuyó especialmente la experiencia en el diagnóstico y manejo de los episodios de rechazo e infecciones bacterianas, víricas etc. asimismo debemos destacar brillantes aportaciones que marcaron un hito en la historia del trasplante. Dausset en 1962 extiende la rutina del tipaje antes del trasplante y Kissmeyer-Nielsen en 1966 la técnica del <crossmatch> entre células del donante y suero del receptor.

Durante este período, en España, se formaban los primeros grupos de nefrólogos. En el Hospital Clínico de Barcelona, se constituyó en la cátedra del profesor Pedro Pons un grupo de nefrología dirigido por el Dr. Magriñá y por el profesor Caralps. El 23 de abril de 1965 el Dr. Gil-Vernet junto con los nefrólogos mencionados practicó el primer trasplante renal en España. Este fue seguido de ocho más dentro del mismo año. Es también durante este año, unos meses más tarde, que se realizan los primeros trasplantes en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

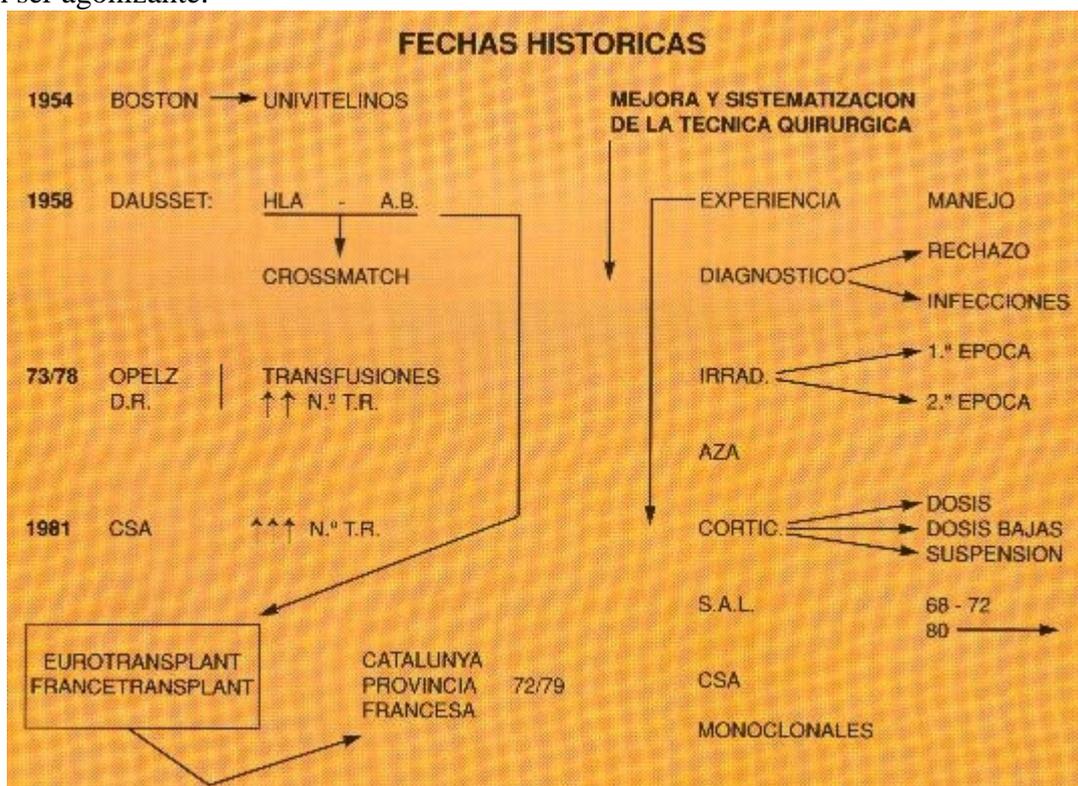
El aumento del número de pacientes tratados regularmente con hemodiálisis junto con la mejora de los resultados obtenidos con los trasplantes, propició el auge de esta modalidad de tratamiento de una forma espectacular. Los años setenta fueron un período de consolidación, de mejora en los métodos de tipaje del HLA y de la aparición de organizaciones de intercambio de órganos como France-Transplant. Esta última revistió especial importancia para Cataluña al convertirse esta en una provincia más de Francia a efectos de la distribución de los órganos generados en el vecino país. La obtención de órganos mejoró sensiblemente gracias a una mayor implicación en la tarea del estamento sanitario y de la sociedad en general, concienciada por las campañas auspiciadas desde las administraciones públicas. Asimismo la práctica hospitalaria mejoró en lo que a métodos de resucitación cardiopulmonar se refiere. Se establece el concepto de <muerte cerebral> evitándose prolongados períodos de asistencia ventilatoria y la pérdida de los posibles donantes.

En el ámbito terapéutico, debemos citar, a partir de los primeros trabajos de Starzl en 1966, el desarrollo del suero antilinfocitario que mejoró sensiblemente el futuro inmediato de los injertos. El efecto beneficioso de las transfusiones sobre la supervivencia de los trasplantes renales, fue descrito por primera vez por Opelz y Terasaki en un estudio retrospectivo en 1973. Pero no fue hasta 1978 en Roma, durante un Congreso de la Sociedad Internacional de Trasplantes, que fue universalmente aceptado su efecto beneficioso tras ser presentado un gran trabajo prospectivo sobre este concepto. En 1976, Borel descubre la potente acción inmunosupresora de la Ciclosporina A. posteriormente Calne revivió los momentos excitantes de su juventud cuando empezó a utilizar la Azatioprina, al ensayar en humanos los efectos y utilidad de la ciclosporina. Consimi a principios de los ochenta utiliza por primera vez los anticuerpos monoclonales con fines diagnósticos. Es durante este mismo año que este autor describe sus éxitos al haberlos utilizado también como tratamiento del rechazo corticoides resistentes. Por último nombrar la aparición en el arsenal terapéutico de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores como el FK506, la rapamicina o la deoxispergualina que aguardan el momento de ver la luz de su utilidad en la clínica diaria.

La experiencia obtenida en el trasplante renal ha servido de base para el trasplante de otros órganos: hígado, corazón, pulmones, páncreas, piel, hueso y un largo etc. la particular patología que presentan los enfermos trasplantados tienen muchos puntos en común, con independencia del órgano trasplantado. Esta realidad, junto a la peculiar dinámica de la

obtención y conservación de órganos de cadáver y la selección y preparación inmunológicas de los receptores, explican que en muchas ocasiones los programas de trasplante de distintos órganos sean realizados por el mismo equipo o por distintos equipos en estrecha colaboración. Es razonable pensar que en un futuro pueda surgir una nueva especialidad, como ya voces autorizadas han reclamado, para cubrir este nuevo y apasionante campo.

En la actualidad nos hallamos ante los umbrales de una brillante explosión de posibilidades, promesas y potencialidades. Tan sólo la imaginación pone límites a nuestro deseo de ver sanado definitivamente y sin peajes al hombre enfermo que paradójicamente, recibe la vida de un ser agonizante.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Hamilton, D.: Tissue Transplantation. P.J. Morris ed. pp 1-13. Churchill Livingstone, Edimburgh. London and New York. 1982.
- 2) Caralps, A.: Gil-Wernet, J.Mª; Vives, J.; Andreu, J.; Brulles, A.; Tornos, D.: Trasplante renal. pp 3-7 Ed. Toray S.A. Barcelona 1983.
- 3) Morris, P.J: Kidney Transplantation. Principles and Practice. Pp 1-13. Grune and Stratton. Londres 1984.
- 4) Van Rood, J.J: Organ transplantation today. Neth. J. Med. 25, 215-223, 1982.
- 5) Woodruff, M.F., A: The Transplantation of Tissue and Organs. Thomas, Springfield, U.S.A., 1961.
- 6) Cortesini, R.: Renna-Molajoni, E.: Fondamenti dei Trapianti d'Organo. pp. 1-6. II Pensiero Scientifico de Roma, 1987.