

PRESENTE Y FUTURO DEL TRASPLANTE RENAL

F.J. BURGOS^{1,2}, A. ALCARAZ³, I. CASTILLÓN⁴, M. GONZÁLEZ MARTÍN⁵,
E. LLEDÓ⁶, R. MATESANZ^{7,8}, R. MARCÉN^{2,7}, P. MONTAÑÉS^{9,10}, J. PASCUAL⁷

¹Servicio de Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Universidad Alcalá. Madrid.

³Servicio de Urología. Unidad de Trasplante. Fundación Puigvert. Barcelona.

⁴Servicio de Urología. Hospital Clínic. Barcelona. ⁵Servicio de Urología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

⁶Servicio de Urología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ⁷Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁸Primer Coordinador Nacional de Trasplante ONT. ⁹Servicio de Urología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ¹⁰Coordinador del Grupo de Trasplante de la Asociación Española de Urología.

PALABRAS CLAVE:

Trasplante renal. Inmunosupresión. Preservación. Donación. Xenotrasplante.

KEY WORDS:

Renal transplant. Immunosuppression. Preservation. Donation. Xenotransplantation.

Actas Urol Esp. 26 (10): 731-762, 2002

RESUMEN

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. España es el país del mundo con un mayor índice de donación, próximo a 33 donantes pmp. Sin embargo, en los últimos 2 años se ha asistido a una estabilización en la tasa de donación. La optimización del sistema de donación, la potenciación de los programas de donantes en asistolia, el incremento de la donación de vivo, especialmente tras el desarrollo de la nefrectomía laparoscópica, y quizá el xenotrasplante en un futuro no inmediato constituyen opciones para aumentar el número de riñones aptos para trasplante. El mejor conocimiento de los mecanismos de preservación, especialmente mediante el uso de máquinas de perfusión, permite rescatar órganos límite por tiempos de isquemia prolongados, evaluar la viabilidad de los mismos y modular farmacológicamente el proceso de preservación. El desarrollo de las nuevas drogas inmunosupresoras: Tacrolimus, Mofetil-Micofenolato, Rapamicina o anticuerpos frente a la cadena alfa del receptor de interleukina-2 (basiliximab, daclizumab) han disminuido la incidencia de rechazo agudo en el post-trasplante inmediato a un 10-15%, aunque su eficacia en la supervivencia del injerto a largo plazo es más controvertida. La incidencia de neoplasias en el paciente inmunosuprimido está aumentada, especialmente a expensas de linfomas, tumores cutáneos y sarcomas de Kaposi. Ello conlleva la necesidad de protocolos de seguimiento estricto para la detección precoz de las mismas y la reducción de la inmunosupresión al mínimo necesario y del modo más específico posible. Finalmente, el xenotrasplante constituye una alternativa conceptualmente atractiva, aunque con dificultades inmunológicas, infecciosas y éticas aún no resueltas.

ABSTRACT

Renal transplant is the treatment of choice for the patient with end stage renal disease. Spain is the country with the highest donation rate (33ppm). However, at present this figure is estabilized. The development of non-beating heart programmes, living-donor nephrectomy (specially laparoscopic nephrectomy) programmes, and may be xenotransplantation in a non-immediate future could increase the transplantation activity. The knowledge of preservation mechanisms, specially with the use of perfusion machines allows to rescue for transplantation kidneys with a long warm-ischemia time. Furthermore, these machines are useful for analyzing viability markers. The new immunosuppressive drugs: Tacrolimus, Mycophenolate-Mophetil, Rapamycin and monoclonal antibodies against alpha chain of the interleukine-2 receptor (Basoliximab and Dazcizumab) have reduced the incidence of acute rejection in the immediate renal transplant period. However, its effect in the long-term follow-up period is still a matter of controversy. The incidence of tumour in the renal transplant recipient is increased, specially those of lymphoma, skin cancer and Kaposi sarcoma. Periodical exams for detecting the development of tumours are mandatory in this population. Finally, xenotransplantation is an attractive alternative, although immunological, infective and ethical barriers should previously be resolved.

En los últimos 25 años junto con la consolidación de Actas Urológicas Españolas como órgano de expresión oficial de la Asociación Española de Urología el Trasplante Renal, se ha igualmente consolidado como una práctica quirúrgica rutinaria en casi 40 Servicios de Urología del país.

El presente artículo intenta hacer una reflexión crítica de los aspectos más controvertidos y potencialmente trascendentes dentro del ámbito del trasplante renal. Para ello se cuenta con un grupo de especialistas, representación de los excelentes urólogos que distribuidos por toda la geografía nacional colaboran diariamente en el crecimiento y consolidación de los programas de trasplante en España. De hecho, en nuestro país a diferencia del resto de Europa o de Estados Unidos, en los que los cirujanos generales y vasculares asumen frecuentemente el trasplante renal, la responsabilidad quirúrgica del mismo recae en los Servicios de Urología en más del 95% de los casos.

Los autores del artículo han elaborado distintas parcelas del mismo: Rafael Matesanz, nefrólogo y primer coordinador nacional de Trasplante de la ONT, ha asumido la parte relacionada con la donación; Antonio Alcaraz, jefe de la Unidad Quirúrgica de Trasplante de la Fundación Puigvert y Enrique Lledó del Hospital Gregorio Marañón se han encargado de la problemática y alternativas de la preservación renal; Ignacio Castellón del Hospital Clinic de Barcelona ha analizado el papel de la nefrectomía de donante vivo, especialmente por vía laparoscópica como medio para incrementar el número de trasplantes desde la seguridad para el donante; Pedro Montañés, coordinador del Grupo de Trasplante de la AEU y jefe de la Sección de Trasplante Renal en el Hospital Virgen del Rocío, hace una puesta al día de los resultados actuales del trasplante renal; Julio Pascual y Roberto Marcén, nefrólogos del Hospital Ramón y Cajal analizan respectivamente los últimos avances en inmunosupresión y la situación de los tumores en la población trasplantada. Finalmente, Marcelino González Martín, jefe del Servicio de Urología del Hospital Juan Canalejo y trabajador activo en xenotrasplante experimental, reflexiona sobre las expectativas reales y las dificultades que conlleva el xenotrasplante.

ASPECTOS FUTUROS DE LA DONACIÓN DE ÓRGANOS. LÍMITES Y ESTRATEGIAS

La irrupción en España a finales de la década de los ochenta del sistema organizativo basado en una red integrada de coordinadores de trasplante, que después sería conocida internacionalmente como el "SPANISH MODEL", supuso un incremento de las tasas de donación de órganos sin parangón posible en la pequeña historia de estas terapéuticas. Con sus 33 donantes por millón de población conseguidos en el año 1999, momento del máximo histórico de trasplantes en nuestro país, se duplican los índices de la Unión Europea y prácticamente se multiplican por tres los de países tan relevantes como Alemania y Holanda.

Existen sin embargo datos que apuntan hacia un agotamiento del modelo. En los dos últimos años el número de donantes efectivos (aquellos de los que se utiliza al menos un órgano) y por tanto de los trasplantes de donante cadáver ha iniciado una curva descendente, que si bien no es aún muy acusada, marca una tendencia que no se registraba en España desde hace 15 años. El problema radica en la necesidad que tiene nuestro modelo de mantener el sistema continuamente en tensión, así como de encontrar las personas adecuadas para cada puesto y someterlas a renovación continua cuando los resultados no son los esperables (lo que no es ni fácil ni agradable).

También influye y no poco la necesidad de que el sistema sea capaz de conseguir el suficiente favor y apoyo de los responsables sanitarios correspondientes, autonómicos o estatales, por encima de las veleidades políticas del momento. El hecho de que los trasplantes no sean ya ni mucho menos el polo de atracción mediática que fueron en su día, al haber pasado a ser una actividad más rutinaria que otra cosa, no ha contribuido precisamente a generar el interés de los actuales responsables y ello no se traduce precisamente en el apoyo político-administrativo que supieron ganarse estas técnicas en la pasada década.

Ello no quiere decir que se haya llegado irremisiblemente al máximo de la donación de órganos de cadáver, puesto que mientras en el conjunto de España el máximo alcanzado ha sido de 33 donantes pmp (y un índice de trasplante renal de cadáver de 50 pmp), en Cantabria o Euskadi se

han llegado a superar los 50 donantes pmp, lo que de extenderse a todo el estado se obtendría un 60% de aumento adicional. Ello podría significar hasta 1000 injertos anuales a sumar a los que ya se hacen (25 pmp adicionales) (Fig. 1). Sólo con atajar el problema de las negativas familiares se podrían añadir 400 riñones más a trasplantar. Pero no hay que engañarse, son muchas las dificultades para lograrlo y no parece fácil que se vaya a producir en los próximos años.

Sin embargo, las necesidades de órganos, lejos de llegar a verse satisfechas, crecen día a día al mejorar las técnicas y los fármacos inmunosupresores. Cada vez son más los enfermos que son incluidos en lista de espera en situación clínica grave, de edad avanzada o bien con numerosos factores de riesgo, y por tanto cada vez es mayor el porcentaje de los mismos que fallece sin encontrar el órgano adecuado. Es preciso pues, encontrar otras alternativas que palien este déficit.

Algunas de estas alternativas son meras adaptaciones a las condiciones actuales de situaciones antiguas. Es el caso del trasplante renal de donante vivo, una técnica que tiene ya medio siglo, pero que está resurgiendo en todo el mundo como consecuencia de la posibilidad de emplear donantes no emparentados gracias a la eficacia de los nuevos inmunosupresores y de la adaptación de los requisitos legales como ocurrió en España hace un par de años. Las nuevas técnicas de nefrectomía laparoscópica en el donante vivo pueden sin duda

contribuir a disminuir la morbilidad derivada del procedimiento y quizás a favorecer su generalización. El gran crecimiento de la donación de cadáver en España ha frenado la de vivo al eliminar la presión sobre los eventuales donantes, ya que la esperanza de conseguir un trasplante para un enfermo joven en diálisis es muy alta en poco tiempo. Sin pretender que esta situación cambie radicalmente, lo cierto es que pasar del 1% actual a un modesto 10-12%, más o menos la media europea, aunque muy inferior al 18% norteamericano y por supuesto al 40% que ha llegado a alcanzar Noruega, significarían 200 injertos más al año y 5 puntos pmp en la tasa de trasplantes, nada despreciables.

La siguiente vía a explorar en cuanto a la obtención de órganos (sobre todo riñones) para trasplante es la donación a corazón parado. Después de un largo periodo de consenso (hasta 5 años desde el primero de los documentos suscritos por los distintos especialistas), a principios del año 2000, quedó aprobado el Real Decreto que regula la donación y el trasplante de órganos, por el que España pasa a ser el único país de Europa con regulación específica (y nada restrictiva) de la donación en asistolia. Sólo el enorme prestigio de nuestro sistema y una labor de consenso muy dilatada permitió que se aprobara este documento sin discusiones significativas. Pese a ello, el número de órganos conseguidos por este procedimiento en España sigue siendo testimonial y no se ha incrementado en absoluto tras la modificación legal. Sólo el hospital Clínico de Madrid tiene un programa estructurado de donación en asistolia, con buenos resultados publicados en revistas internacionales.

Las explicaciones son múltiples pero quizás la más clara radique en la propia filosofía de nuestro modelo de coordinación, desarrollado por intensivistas que no tienen una participación activa en las urgencias, ni tampoco una dedicación plena a la coordinación, prácticamente imprescindible si se quiere poner en marcha un programa tan costoso en tiempo, trabajo y recursos como el de la donación en asistolia. El potencial de esta técnica no se conoce bien, pero no es arriesgado afirmar que el número de riñones trasplantados podría incrementarse en no menos de un 25% si se desarrollasen convenientemente estos programas.

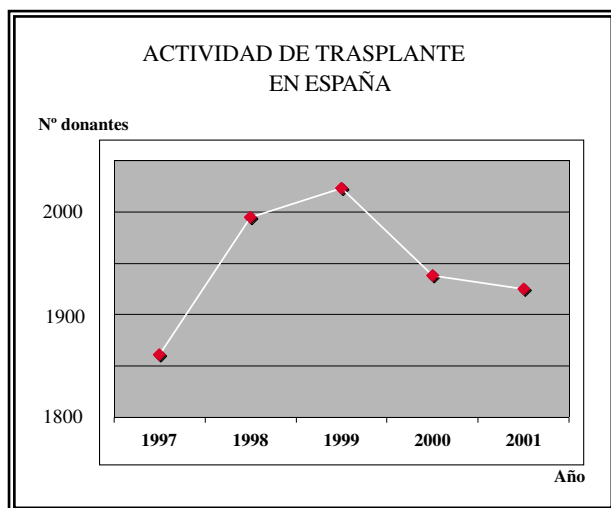


FIGURA 1. Evolución de la donación de cadáver en España en los últimos 5 años.

Nada menos que 500 injertos más, o 12 puntos pmp a añadir a la tasa de trasplante renal. Quizás merecería la pena considerarlo.

Otra vía de crecimiento potencial se deriva de la extensión del pool de donantes. Este aspecto resulta casi insuperable desde la perspectiva de la coordinación ya que prácticamente se aborda todo tipo de donantes, a veces sobrepasando incluso los niveles aconsejables de prudencia (31% de donantes de más de 60 años, un 12% de más de 70, o un 56% procedentes de fallecidos por hemorragias cerebrales y por lo tanto con presumible daño vascular importante). Sin embargo, lo cierto es que los criterios de aceptación o de rechazo de los equipos de trasplante renal (clínico y quirúrgico) y por tanto de órganos desechados, varían hasta en una proporción de 3/1 y vienen a suponer entre 500 y 600 riñones al año no utilizados para trasplante. Un verdadero ejemplo de variabilidad de la práctica clínica, influenciado por multitud de factores que a veces nada tienen que ver con la Medicina, pero que de solventarse al alza, equiparándose todos con los grupos más agresivos, permitiría sumar no menos de 200 injertos anuales más al año.

Con todo ello, y de cumplirse todas las premisas anteriormente expuestas (difíciles pero no imposibles), el número anual de trasplantes renales se podría llegar a duplicar en España, pudiendo llegar a alcanzar los 3800-4000 en el futuro si se toman las medidas adecuadas para ello. Todo lo aquí escrito es perfectamente alcanzable y los objetivos no son en absoluto fantásticos. Incluso algunos como la donación de vivo resultan conservadores (Tabla I).

Si en los noventa se ha dado el gran salto organizativo que ha permitido duplicar los trasplantes, no debería haber ninguna razón para que en la próxima década se consigan estas metas. El resto pertenece al terreno de la futurología. El tantas veces citado y nunca materializado en la clínica xenotrasplante, así como las técnicas de clonación terapéutica, solas o combinadas con el xenotrasplante, constituyen hoy por hoy un hermoso sueño, al que todo hace pensar que le queda bastante para hacerse realidad. Todavía por bastante tiempo habrá que recurrir a la solidaridad de nuestra población, a las bondades de nuestro sistema organizativo y al buen hacer de nuestros profesionales, para que España siga siendo por mucho tiempo el país donde el insuficiente renal tiene las mayores probabilidades de todo el mundo de ser trasplantado.

PRESERVACIÓN RENAL. MARCADORES DE VIABILIDAD

Preservación

El fracaso en la preservación renal condiciona, en el mejor de los casos, la aparición de necrosis tubular aguda (NTA). Si la lesión es irreversible hablaremos de un fallo primario del injerto (FPI), consecuencia del desarrollo de una necrosis cortical.

El desarrollo de NTA reduce en al menos un 10% el porcentaje de riñones funcionantes al año del trasplante¹. El desarrollo de NTA está mediado tanto por factores en el donante como por el grado de lesión isquémica que se incrementa con el tiempo de almacenamiento. La presencia de isquemia caliente (IC) es la más nociva. Clásicamente se

TABLA I

POTENCIAL ESPAÑOL DE TRASPLANTE RENAL*

	Cifra actual	p.m.p.	Crecimiento potencial	Total	p.m.p.
Tx renal de cadáver-muerte cerebral	1850	46,5	500-1000	2800	70
Tx renal de vivo	20	0,5	200-250	250	7
Donantes en asistolia	60	1,5	500	550	13
Ampliación de criterios			200	200	5
Total	1930	48,2	1400-1900	3800	95

*Las cifras son aproximadas, promedio de los últimos años

consideraba que el daño producido por 30 minutos de IC equivalían a 24 horas de isquemia fría (IF)². Recientes estudios experimentales demuestran que se ha sobreestimado dicha lesión, dado que un 60% de trasplantes experimentales realizados en cerdos han sido viables con 90 minutos de IC³.

Lesión isquémica.- En toda extracción renal es importante evitar la IC, ya que a partir de los 40 min (con una IF corta) se hace impredecible la reversibilidad de las lesiones. La isquemia afecta a la respiración celular y provoca una deplección de nutrientes. El resultado final es el acúmulo de catabolitos que llevarán a la muerte celular y a la obstrucción de los vasos intrarrenales por atrapamiento de leucocitos y hematíes. El metabolismo anaeróbico es menos eficiente en la generación de energía celular, tan sólo consigue generar dos moléculas de ATP a partir de una molécula de glucosa en lugar de las 38 que se consiguen en la vía aeróbica. Esta energía, representada por el ATP, es imprescindible para el mantenimiento del equilibrio iónico celular con altas concentraciones de K⁺ y Mg⁺⁺, dado que las bombas de membrana Na⁺/K⁺ y Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ son ATPasa dependientes. Su fallo llevará a la lisis celular por edema y activación de la fosfolipasa A. Por último, el metabolismo anaeróbico produce un descenso del pH intracelular y activación de múltiples enzimas celulares que provocan una inestabilidad de las membranas de los lisosomas con activación de sus enzimas líticas.

Lesión por reperfusión.- El daño irreversible renal no es sólo consecuencia de la isquemia, sino que también contribuye la reoxigenación que se produce en el riñón durante la reperfusión. Durante la isquemia los nucleótidos de alta energía (ATP) se degradan a nucleótidos de baja energía (AMP) hasta catabolizarse hasta hipoxantina. La presencia de oxígeno durante la reperfusión oxida la hipoxantina a xantina con formación de radicales libres de oxígeno (RLO). A pesar de que la célula tiene mecanismo tampón para neutralizar los RLO, como son glutatión, ácido ascórbico, triptófano e histidina, éstos han sido previamente depleccionados de una forma proporcional al grado de lesión isquémica. Los RLO son tóxicos directos de la célula produciendo una lipoperoxi-

dación de sus membranas, con producción de catabolitos con actividad vasoactiva tales como prostaciclina y tromboxano. La lisis de las membranas de los lisosomas dará lugar a la liberación de sus enzimas y lisis celular.

Mecanismos de preservación.- La preservación del riñón debe comenzar en el donante con la identificación y corrección de todos aquellos factores que puedan llevar al daño renal. En la práctica clínica los riñones son perfundidos con una solución fría que los lava de sangre y una vez extraídos los riñones pueden ser preservados de dos formas diferentes. La más difundida por su comodidad es el almacenamiento en una solución de preservación a 4°C. Permite, en ausencia de isquemia caliente mantener la viabilidad renal al menos durante 36 horas. La segunda forma de preservación es la recirculación continua de solución de perfusión mediante bomba de recirculación. Tiene una mayor capacidad de preservación (hasta 3 días sin IC) pero requiere más manipulación y un equipamiento adecuado; en definitiva, es un método más costoso que en las condiciones habituales de trabajo en nuestro país se hace innecesario. Merecería su valoración en riñones con isquemia caliente (donante a corazón parado) en los cuales podría servir además como instrumento para valorar la viabilidad renal.

Soluciones de preservación.- Existen varias soluciones de preservación, aunque todas ellas comparten características comunes: a) utilizarse frías para disminuir la temperatura en el riñón y así disminuir las necesidades energéticas de las células, b) ser hiperosmolares para minimizar el edema celular y c) ser excelentes tampones de la acidosis que se produce durante la isquemia renal.

El frío disminuye la actividad metabólica y las necesidades de oxígeno del riñón preservado. El simple enfriamiento de la superficie preservaría el riñón durante 12 horas, pero esta hipotermia es insuficiente para preservar la homeostasis celular, debido a que la inactivación de las bombas de membrana ATPasa dependientes se produce por debajo de los 10°C. Por otra parte, el pH intracelular no se mantiene y la lipoperoxidación de las membranas da lugar a la formación de RLO. La hiperosmolaridad de las soluciones, aportada por

diferentes azúcares (glucosa, manitol, sucrosa), permite evitar la difusión de agua y el edema intracelular. Por último, debido a su contenido en fosfato, citrato o histidina se comportan como tampones, evitando la acidosis consecuencia de la anaerobiosis. La acidosis es el último mediador de la lisis celular al inestabilizar la membrana de los lisosomas.

En la evolución de las soluciones de preservación hay que destacar que se hicieron posibles gracias al desarrollo de soluciones de composición intracelular⁴. La solución de Collins y sus posteriores evoluciones como el Eurocollins, se caracterizan por su alto contenido en K⁺. A pesar de haber representado el mayor cambio cualitativo en la preservación renal, tienen importantes limitaciones en tiempos prolongados de IF y ante la presencia de IC. Estas limitaciones junto con el desarrollo de trasplantes de órganos más sensibles a la isquemia, llevaron al desarrollo de nuevas soluciones de preservación. Entre las más utilizadas encontramos la HTK, una solución triple aminoácida muy popular en el trasplante cardíaco, y la solución de Celsior. Sin embargo, la más universalmente utilizada es la solución de Wisconsin. Los motivos de su extendido uso son su eficacia en la preservación de órganos muy sensibles a la isquemia, dado que la mayor parte de extracciones renales se realizan en el contexto de extracciones multiorgánicas. Por otra parte, cuando las extracciones son sólo de riñones suele ser debido a que nos encontramos ante un donante subóptimo: añoso, corazón parado o enfermos con pluriopatología, donde se hace especialmente importante una óptima preservación del riñón. El inconveniente de su mayor precio respecto a soluciones como el Eurocollins, queda superado por el ahorro obtenido al disminuir el índice de fracaso renal post-quirúrgico y la necesidad de diálisis en el post-operatorio del trasplante⁵.

La solución de Wisconsin añade a las características generales de las soluciones de preservación (frío, tampón e hiperosmolaridad), características tales como incluir impermeabilizantes (lactobionato y rafinosa) y coloides (HES) en su composición, así como K⁺ y otros aditivos para minimizar la lesión por reperfusión. La inclusión de un coloide (HES) está dirigida a facilitar el lavado vascular; una medida de gran importancia

cuando se utiliza la bomba de perfusión continua pero que no ha demostrado su utilidad cuando se utiliza, en la forma más habitual, como solución de lavado. Su exclusión de la solución abarataría mucho su precio. Los impermeabilizantes: lactobionato y rafinosa son los que confieren gran parte de su eficacia a la solución. Se han obtenido resultados similares substituyéndolos por gluconato y glucosa, lo cual también abarataría la solución. La solución contiene insulina y dexametasona y captadores de RLO como alopurinol y glutatión.

Marcadores de viabilidad

Criterios clínicos.- La valoración clínica de los riñones es subjetiva, pero por otra parte, es la utilizada de forma sistemática para intentar predecir la viabilidad renal. La valoración clínica del riñón a trasplantar incluye la valoración de los diferentes tiempos de isquemia: fría, caliente y unos períodos intermedios que se pueden denominar de isquemia tibia. Otros factores tales como la edad del donante, las enfermedades de donante (en especial patología vascular), la causa de la muerte cerebral y el mantenimiento del donante previamente y durante la muerte cerebral son factores que van a influir en la futura viabilidad del riñón a trasplantar. Sin duda el parámetro más importante es el tiempo de isquemia. El tiempo de isquemia es recogido de forma sistemática y debería ser algo objetivo, pero ni siquiera en las extracciones de donantes en muerte cerebral (a corazón latiente) lo es totalmente. Factores como el tiempo de isquemia tibia durante las anastomosis vasculares (con temperatura del riñón muy variable según la técnica utilizada) no pueden ser controlados. En los donantes en muerte cerebral no es aconsejable superar las 48 horas de isquemia fría ante el riesgo de necrosis cortical.

En el caso de los donantes a corazón parado la predicción clínica es aún más difícil, puesto que se añaden a los anteriores problemas en la predicción el de la valoración de la isquemia caliente. La isquemia caliente no es tan sólo el tiempo que el paciente está en parada cardíaca, ya de por sí difícil de determinar en muchos casos, sino que a éste hay que añadir el de las maniobras de reanimación cardiopulmonar, donde la perfusión de los riñones es variable según lo eficaz de la reanimación, pero en todo caso, tiempo donde progresa la

lesión isquémica renal. En los donantes a corazón parado en los que una vez fracasadas las maniobras de reanimación se procede a la perfusión renal a través de cánulas insertadas en los vasos femorales, hay que tener en cuenta que los riñones están *in vivo* por lo que las temperaturas alcanzadas en el parénquima suelen estar unos 10°C por encima de los 4°C óptimos, por lo tanto es un nuevo período de isquemia tibia a tener en cuenta. En esta situación, habitualmente se considera como límites no superar los 30 minutos de parada cardíaca, los 30 minutos de maniobras de recuperación y las 2 horas de perfusión con solución de preservación en el cadáver, previa a la extracción de los riñones. A pesar de estas medidas el índice de riñones primariamente no funcionantes (PNF) se sitúa en el 15-20%⁶. El desarrollo de técnicas como la perfusión continua en el cadáver utilizando bombas de recirculación cardiopulmonar, ha permitido reducir esta excesiva tasa de PNF y demostrado su superioridad a la perfusión simple de solución de preservación⁷.

Determinaciones predictivas de viabilidad.- Durante la isquemia y la posterior perfusión se produce un descenso en la carga energética celular así como la liberación de sustancias vasoactivas. Estos dos hechos fundamentales van a llevar a la lesión de la célula renal. La célula más sensible es la célula tubular y su lesión va a llevar a distintos grados de NTA según la intensidad de la agresión por isquemia-reperfusión. La NTA es una lesión reversible aunque complica el manejo del enfermo trasplantado y su presencia hace empeorar el pronóstico de funcionalidad renal en aproximadamente un 10% a los 10 años. Si la lesión es mayor se afectarán las células glomerulares, dando lugar a una necrosis cortical, una lesión irreversible que conlleva la ausencia de función del injerto.

Existen marcadores de la lesión tubular como la alfa-GST, que pueden ser determinados en el líquido de perfusión obtenido tras el lavado renal al utilizar la bomba de perfusión continua, de forma previa al implante^{8,9}. Una vez trasplantado el riñón, en el caso de existir diuresis, es capaz de medirnos el grado de lesión tubular, que es proporcional a los niveles de alfa-GST. Valores muy elevados de alfa-GST pueden ser predictivos de necrosis cortical.

No obstante, no existen marcadores fiables de necrosis cortical. Existen estudios experimentales que han profundizado en las dos vías de lesión celular: disminución de la carga energética y aumento de las resistencias vasculares proporcionales al grado de lesión renal, que a su vez están relacionadas entre sí.

El aumento de las resistencias vasculares es el resultado de la liberación de sustancias vasoactivas³. Entre estas sustancias encontramos diversas prostaciclina, catabolitos derivados de la lipoperoxidación de las membranas celulares. Las más involucradas en este proceso son la prostaciclina y el tromboxano con efecto antagónico, vasodilatador y vasoconstrictor, respectivamente. Otras sustancias liberadas son las endotelinas, potentes vasoconstrictores y el óxido nítrico con un efecto protector vasodilatador. El aumento de resistencias vasculares se traduce en una disminución del flujo renal en el momento de la perfusión en el receptor. Con la combinación de la determinación de varias sustancias vasoactivas también es posible predecir la viabilidad renal con sensibilidad y especificidad superiores al 90%³. La limitación a su uso en la práctica clínica viene dada por el tiempo necesario para practicar dichas determinaciones bioquímicas, que excede el aconsejable en los riñones con un importante grado isquémico (riñones obtenidos a corazón parado), en quienes realmente es importante valorar la viabilidad. El flujo renal puede utilizarse como predictor de la viabilidad. En estudios experimentales en cerdos se ha demostrado que los riñones con flujos en la arteria mayores de 50 ml/min tienen 5 veces más posibilidades de ser viables que los riñones con menor flujo¹⁰. Este mismo principio puede ser valorado de forma preoperatoria utilizando la bomba de perfusión continua, en este caso para valorar el índice de resistencia vascular del riñón a la perfusión¹¹.

La disminución de la carga energética es proporcional a la lesión por isquemia y puede ser utilizada como factor pronóstico de viabilidad¹². En estudios experimentales se ha observado que probablemente más que los valores absolutos de carga energética de la célula es importante la capacidad de recuperación de la misma. Esto ha sido observado en un modelo experimental de trasplante en cerdo a corazón parado, en el que se

utilizaba la bomba de recirculación. El problema radica de nuevo a la hora de poder determinar de forma rápida, previa al trasplante estas determinaciones bioquímicas, realizadas en los estudios experimentales mediante cromatografía líquida. Hene y cols.¹³ demuestran su utilidad pronóstica al determinar la carga energética mediante espectrometría de protones, que utiliza una variante de programación de la resonancia magnética. Esta técnica permite una rápida valoración de la carga en el órgano entero.

Futuro

Desde hace más de 10 años, con el desarrollo de líquidos de preservación para órganos más sensibles a la isquemia, no se han producido avances significativos en preservación. Estos nos han permitido movernos en el campo del donante subóptimo, haciendo un esfuerzo por reducir el tiempo de isquemia fría. La criopreservación de órganos sólidos como el riñón, no ha seguido el ritmo de la criopreservación de tejidos, de manera que tan sólo tímidos ensayos han sido llevados a cabo. Probablemente, la falta de una exigencia clínica ha impedido su desarrollo. En el futuro los esfuerzos en investigación es probable que se dirijan a estudiar diversas sustancias que añadidas a las actuales soluciones de preservación permitan minimizar el efecto tóxico de los inmunosupresores.

Tímidos esfuerzos han sido iniciados experimentalmente en el campo de la terapia génica con el objeto de prevenir la muerte celular durante la isquemia-reperfusión mediante la introducción de los genes que codifican tanto antioxidantes (hemo oxigenasa-1, superóxido dismutasa), como antiapoptóticos (*bcl-2*).

El segundo punto de interés será encontrar marcadores de viabilidad que puedan ser utilizados de forma sencilla y preoperatoria. Están en desarrollo microtransductores capaces de medir parámetros como la acidosis tubular y diversas concentraciones iónicas con resultados preliminares alentadores.

PRESERVACION POR PERFUSION PULSÁTIL

Las primeras perfusiones extracorpóreas de riñón aislado se llevaron a cabo en el siglo XIX¹⁴. Este tipo de experimentos, antes de ser aplicados

a la preservación y trasplante de órganos permitieron realizar en la primera mitad del siglo XX numerosos descubrimientos sobre la fisiología de la función renal excretora.

Al progresar en el conocimiento de la técnica de perfusión, se intentan identificar cuáles deben ser las características óptimas de la misma que produzcan mínimas lesiones en el órgano. Coyne¹⁵ postula la existencia de una relación entre el edema tisular renal que aparece durante el proceso de perfusión experimental y el flujo dispensado: según este autor, presiones de perfusión superiores a 60 mmHg serían nocivas al inducir obstrucción y dilatación tubular con disminución secundaria del flujo de perfusión por compresión vascular.

Belzer recoge toda la experiencia acumulada durante décadas previas y aplica directamente la perfusión en máquina del riñón a su preservación para trasplante. Sus investigaciones en la Universidad de Wisconsin darán lugar a uno de los mejores programas de preservación y trasplante de órganos experimental y clínico del mundo, siendo aún actualmente referencia obligada. Belzer¹⁶ desarrolló en la década de los 60 modelos de máquinas de perfusión extracorpórea, basándose en unos principios hidrodinámicos fundamentales: flujo pulsátil, que se conseguía mediante modificación de bombas de rodillos convencionales; presión máxima de perfusión predeterminada en 60 mmHg y unos criterios de calidad del órgano perfundido definidos en base al flujo alcanzado durante la perfusión: valores superiores a 100 ml/mto se concebían como óptimos, dado que la función del injerto tras el trasplante solía ser inmediata. Entre 50 y 100 ml/mto la posibilidad de disfunción inicial reversible del injerto era alta, y por debajo de 50 ml/mto se descartaba el riñón para trasplante. La medición de los valores de flujo era realmente artesanal y se llevaba a cabo mediante clampaje del drenaje venoso durante un período definido de tiempo. Otro problema añadido era el tamaño de los aparatos, excesivamente grande.

La gran aportación de Belzer fue su visión de futuro. Los trabajos de este cirujano se desarrollaron en gran medida en órganos con isquemia caliente inicial (donantes en parada cardíaca). Intentaba aportar evaluaciones pronósticas de

viabilidad renal. Por otro lado, consciente de que la técnica de perfusión del riñón aislado ofrecía grandes ventajas, intentaba determinar cuál debía ser la composición idónea del líquido de perfusión que permitiera mantener en condiciones óptimas el órgano y, además, transportarlo a grandes distancias si era necesario, del lugar donde era extraído. Es decir, desarrollar el concepto anglosajón de "organ sharing" basado en la optimización máxima del donante. Este concepto estimuló con el paso del tiempo la aparición en Europa y Estados Unidos de organizaciones que coordinarían y regularían el transporte de órganos entre zonas o países para su trasplante. Este proceso necesitaba de manera imprescindible la existencia de métodos y líquidos para conseguir una preservación óptima del órgano a trasplantar.

Después de sucesivas modificaciones en la composición de la solución, Belzer demostró en 1967 la utilidad experimental y clínica del plasma crioprecipitado a 4°C para perfundir el riñón aislado. Este medio permitía obtener porcentajes de función inmediata superiores al 75% en los riñones perfundidos en máquina y posteriormente trasplantados. Los buenos resultados de Belzer fueron corroborados por otros autores, con altos porcentajes de función inmediata del órgano trasplantado al comparar la perfusión en máquina con el enfriamiento simple¹⁶.

Posteriormente, los sistemas de perfusión extracorpórea de riñones caen en desuso. La donación controlada, a partir de donantes en situación de muerte cerebral (a corazón latiente), permite reducir al mínimo la isquemia caliente inicial. En estas circunstancias el enfriamiento simple por inmersión del órgano parecía ser suficiente. Es una época en la que los trabajos de investigación se centran exclusivamente en el diseño de soluciones de preservación. Se elaboran líquidos de composición electrolítica intracelular con aditivos que paliarán la acción nociva de los productos de metabolismo celular, producidos durante la fase de isquemia fría y la reperfusión peritrasplante del órgano (soluciones de Eurocollins, Wisconsin Viaspan^R, HTK).

Desde los primeros años 80 se produce un incremento significativo de la demanda de órganos (inmunosupresión más efectiva, con menores efectos secundarios -ciclosporina- y mejor pro-

nóstico funcional de los injertos). En este escenario se desarrollan de nuevo -especialmente en Holanda- los programas de trasplante de órganos procedentes de donantes en parada cardíaca^{17,18}. Estos grupos postulan la preservación mediante perfusión en máquina como el mejor método para los órganos con isquemia caliente inicial prolongada.

Consideraciones prácticas de la preservación renal mediante máquinas de perfusión

Históricamente se ha planteado la necesidad de utilizar sistemas de oxigenación. De hecho, esta idea persiste en publicaciones recientes. Es deseable evitar elevadas presiones de oxígeno (pO₂) en la solución de perfusión por su posible efecto citotóxico. Esta acción podría producirse tanto por estimulación de la peroxidación de lípidos de membrana como mediante una pérdida progresiva de la actividad respiratoria mitocondrial¹¹. Perfusiones hipotérmicas en condiciones de baja pO₂ (30-40 mmHg) o con adición de sustancias inhibitoras de los efectos tóxicos del oxígeno hiperbárico (CO₂+, Mn²⁺) preservan esa actividad respiratoria mejor que pO₂ normales (150 mmHg) o altas (300 mmHg)¹⁹.

La perfusión hipotérmica de riñón aislado puede ofrecer tres ventajas: incrementar la calidad de preservación del órgano, la posibilidad de monitorizar y/o modificar los parámetros hidrodinámicos (presión y flujo de perfusión) y finalmente regular los valores de resistencia vascular mediante la propia perfusión o con la adición de sustancias en la solución. Los principales factores desfavorables serían su elevado coste así como la posibilidad de producir lesiones endoteliales en tiempos prolongados de perfusión.

Las indicaciones actuales de utilización de máquinas de perfusión son:

1. *Evaluar la calidad de preservación en los riñones con isquemia caliente inicial* (donante a corazón parado). En los últimos años se han fortalecido de manera importante en Europa y Estados Unidos los programas de donación de órganos provenientes de donantes en parada cardíaca. Equipos quirúrgicos experimentados en la extracción y trasplante de órganos, amén de una adecuada coordinación con los servicios de Urgencias

y un respaldo total por parte de la administración hospitalaria son requisitos fundamentales. En nuestro país hemos seguido el desarrollo de algunos programas de este tipo con resultados muy positivos. La magnífica infraestructura de la Organización Nacional de Trasplantes en España, ha permitido contar con experimentados coordinadores de trasplante completamente estimulados para desarrollar esta desafiante línea de trabajo.

Existen estudios que indican que la perfusión en máquina puede ser el método de preservación de elección en los riñones con isquemia caliente inicial. Booster^{17,18} demuestra en trabajos experimentales una mayor integridad de la microcirculación intrarenal y del flujo plasmático renal en los órganos con isquemia normotérmica y preservación mediante perfusión pulsátil respecto al enfriamiento convencional. Este mismo autor¹⁷ observa mayor porcentaje de obstrucción luminal capilar y tubular en los riñones con isquemia caliente inicial, preservados en medio frío al compararlos con otros injertos perfundidos en máquina.

Desde el punto de vista clínico, Light²⁰ compara ambos tipos de técnicas de preservación en dos grupos de injertos, el primero con riñones provenientes de donantes con parada cardíaca, injertos de donantes marginales y tiempos de isquemia fría prolongados sometidos a perfusión en máquina. El segundo, riñones óptimos preservados mediante enfriamiento simple. Según sus resultados, en el primer grupo obtiene menor incidencia de disfunción inicial del injerto, sesiones complementarias de hemodiálisis y días de ingreso hospitalario, con un ahorro neto para la institución de 20000\$ por paciente. Los riñones con isquemia normotérmica inicial y preservación en máquina de perfusión, ofrecen un porcentaje de función inicial un 10% superior a los conservados mediante hipotermia simple.

Matsuno²¹ compara injertos de donantes a corazón parado en los que se llevó a cabo preservación mediante enfriamiento precoz con posterior perfusión pulsátil del injerto frente a enfriamiento frío convencional. Obtiene también menor incidencia de disfunción inicial, descenso más rápido de la creatinina plasmática y mejor supervivencia del injerto al mes postrasplante en el primer

grupo. Recientemente Kozaki²² afirma que la perfusión en máquina permite optimizar los resultados funcionales iniciales de riñones con isquemia caliente inicial.

Cecka y Terasacki²³ publicaron en 1993 un estudio sobre 17.000 trasplantes renales. Analizaban los resultados entre la preservación mediante enfriamiento simple y perfusión pulsátil. Observan mejor función del injerto a los 7 días en el primer grupo (84% vs 73%) con una supervivencia a los 12 meses sin diferencias significativas. Este análisis fue realizado sin diferenciarse claramente entre órganos sin/con isquemia caliente inicial. Cuando trabajamos con riñones sin isquemia caliente inicial el enfriamiento simple durante tiempos no prolongados permite a la institución ahorrar dinero en el postrasplante inmediato, sin ventajas teóricas a medio plazo desde el punto de vista de supervivencia funcional del injerto. Opelz²⁴ tampoco es capaz de hallar diferencias en la supervivencia media comparativa de injertos preservados en máquina o mediante hipotermia simple. Tampoco se diferencia en esa serie entre órganos con/sin isquemia normotérmica inicial.

La utilización de máquinas de perfusión puede, a la luz de estos resultados, resultar dudosa en su aplicación a los injertos de donantes convencionales. Sin embargo, muchas menos dudas ofrece en cuanto a los programas de trasplante renal con órganos provenientes de donantes en parada cardíaca. La utilidad de estos programas parece clara tanto en nuestro país como, especialmente, fuera de él²⁵⁻²⁷.

2. Evaluación del injerto con fines pronósticos: tests de viabilidad

La perfusión pulsátil de riñones aislados permite, si se acoplan los medios adecuados al sistema, evaluar la respuesta hidrodinámica y/o bioquímica tanto espontánea como desencadenada por estímulos farmacológicos o de otro tipo. Esta información puede relacionarse con unas determinadas características histológicas del órgano. Además, lo que resultará determinante, podemos intentar establecer relación también con la respuesta funcional del órgano una vez sea trasplantado. A este tipo de análisis se le denominan tests de viabilidad y su realización

puede tener como consecuencia inmediata la posibilidad de elegir el mejor injerto e, incluso, modular o prevenir la aparición de lesiones celulares (especialmente endoteliales) por isquemia/reperfusión mediante la administración de sustancias.

El valor de algunos de los parámetros utilizados (pH, concentración de LDH de la solución) ha sido puesto en duda en la literatura. El contenido celular de nucleótidos de adenina puede ser un buen parámetro pronóstico funcional en el riñón con isquemia caliente inicial prolongada³. La determinación de la concentración de determinados enzimas como la glutathion-S-transferasa en la solución de perfusión, ha resultado muy interesante y con aplicación clínica significativa²⁸. La disminución en los niveles de determinadas enzimas proteolíticas en la solución de perfusión (alanil-arginil y dipeptidil IV aminopeptidasa) constituye otra vía de investigación muy sugerente.

La resistencia vascular del órgano perfundido puede tener valor pronóstico para prever el funcionalismo inicial del injerto en riñones con isquemia caliente inicial¹⁹. Booster¹⁸ demuestra cómo la preservación por perfusión pulsátil mantiene una mayor integridad de la vascularización cortical renal tras la isquemia, evitando la redistribución masiva de ésta hacia zonas subcorticales, característica de los injertos con isquemias prolongadas y conservados mediante enfriamiento simple convencional. Ello se refleja en una reducción progresiva de la presión sistólica de perfusión durante el paso de las horas de la preservación, con aumento del flujo y caída paralela de la resistencia vascular. En esos estudios, ese perfil de variación presión-flujo (para una presión sistólica de 60 mm Hg predeterminada), correlaciona con una función inmediata del injerto superior al 90% tras 22 horas de perfusión. Por otro lado, este mismo autor observa mediante estudios de perfusión con Xenon-133 y Tc-99mHMPAO cómo la perfusión pulsátil disminuye el número de zonas desvascularizadas corticales tras la isquemia fría.

3. Modulación de las consecuencias de la isquemia en el riñón: administración de sustancias

Otro aspecto interesante sería la posibilidad de prevenir durante la perfusión en máquina las

consecuencias de la lesión celular por preservación y reperfusión del órgano. La adición de inhibidores de la enzima ciclo-oxigenasa (aspirina, furegrelato)²⁹ en la solución durante la perfusión hipotérmica puede resultar útil para este fin. Esta maniobra puede limitar el ciclo del ácido araquidónico, reduciendo la síntesis de sustancias vasoconstrictoras (prostanoides, tromboxano A2) en la fase de reperfusión postrasplante. Ello puede limitar la lesión endotelial y permitir una recuperación más rápida de la lesión del epitelio tubular.

La administración de L-Arginina (sustancia precursora de la síntesis del óxido nítrico) en la solución de perfusión ha demostrado en estudios experimentales atenuar las consecuencias de la isquemia normotérmica, lo cual se traduce en un mejor funcionalismo inmediato postrasplante³⁰. Al contrario, la adición de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico parece agravar el funcionalismo postrasplante del órgano³¹. Hansen³² demuestra la posibilidad de atenuar mediante la perfusión en máquina la lesión funcional de la célula endotelial y muscular lisa vascular producida por la isquemia normotérmica frente a la hipotermia simple. La adición de otras moléculas como el glutathion a la solución de perfusión parece relacionarse en trabajos experimentales también con una mejor función inicial del injerto. Sin embargo, cuando lo que se añade es su precursor aminoácido glicina, el efecto es mínimo.

En conclusión: la perfusión en máquina del riñón aislado es una técnica de preservación efectiva. Resulta especialmente útil en aquellos órganos con isquemia normotérmica inicial prolongada. Esto parece haber sido demostrado tanto desde el punto de vista experimental como clínico. La utilización de este procedimiento para la monitorización en tiempo real de los parámetros hidrodinámicos de la perfusión, así como la adición de determinadas sustancias a la solución, puede permitir evaluar la calidad del injerto perfundido y paliar los efectos de la isquemia. Parece necesario seguir trabajando en esta línea, tanto en el plano experimental como clínico, con especial aplicación en los programas de donación de órganos a corazón parado.

NEFRECTOMÍA LAPAROSCÓPICA DEL DONANTE VIVO: JUSTIFICACION Y EXPECTATIVAS

La nefrectomía del donante vivo de riñón tiene un carácter singular porque se realiza en un individuo sano que no obtiene beneficio directo del procedimiento.

La seguridad del donante a corto y largo plazo es la idea fundamental desde los inicios del trasplante en los años 50. La nefrectomía del donante vivo es segura tanto en función renal a largo plazo como en esperanza de vida; esto no es fruto de la casualidad sino de una exhaustiva evaluación para la selección de los donantes. No obstante, la nefrectomía del donante vivo, como cualquier otro procedimiento de cirugía mayor, tiene una morbilidad asociada y requiere un periodo de recuperación. La idea, pues, de reducir la morbilidad del procedimiento y de acortar el periodo de recuperación es un fin a perseguir. El reciente desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva tiene en el donante vivo su mejor campo de aplicación siempre que se mantengan las garantías de seguridad (Tabla II). Con estos objetivos se desarrolló la nefrectomía laparoscópica del donante vivo (NLDV). Desde la realización del primer caso en el Johns Hopkins Medical Center de Baltimore en 1995³³ la técnica ha tenido una rápida difusión y en la actualidad se está convirtiendo en el nuevo estándar en nefrectomía del donante vivo. Una encuesta reciente sobre la actitud de los 31 principales centros americanos de trasplante renal, muestra que entre los años 1998 y 2000 el porcentaje de centros que practicaban la NLDV se había incrementado desde el

39% al 84% y que todos excepto uno de los 31 centros (97%) tenía planes de realizar la técnica en el 2001³⁴.

Nefrectomía laparoscópica del donante vivo

La NLDV cumple los objetivos para los que fue diseñada: reduce significativamente el dolor postoperatorio y acorta el periodo de recuperación de los donantes. La Tabla II recoge sus principales ventajas e inconvenientes. El consumo de analgésicos parenterales, reflejo del dolor en el postoperatorio inmediato, se reduce por debajo del 50%^{35,36}. La estancia media después de una NLDV oscila entre 1-4 días frente a 3-6 días de la nefrectomía abierta³⁵⁻³⁹. Kuo et al. comprobaron que el 88% de los donantes (36/41) consiguen estancias hospitalarias menores de 24 horas con un protocolo especial de estancia mínima³⁵. La recuperación del donante después de la NLDV es más rápida, con una reducción media del tiempo hasta la vuelta al trabajo es de 2,5 a 3,5 semanas respecto a la nefrectomía abierta⁹. En un estudio aleatorio de comparación entre la nefrectomía abierta y NLDV asistida manualmente (NLDVAM) realizado por Wolf, la mediana de tiempo hasta volver a una situación normal al 100% fue de 33 días para el grupo de laparoscopia, mientras que el grupo de nefrectomía abierta no había alcanzado su mediana a las 6 semanas³⁹. En el mismo estudio, constatan que el 100% de los donantes volvería a realizar la nefrectomía laparoscópica pero sólo el 60% repetirían la nefrectomía abierta ($p < 0,0009$) y que el 82% de los donantes referían efectos residuales menores (acorchamiento, dolor con la actividad y abultamiento de la herida) a las 35 semanas de la nefrectomía abierta frente al 18% del grupo de laparoscopia.

Sin embargo, los tiempos de quirófano y de isquemia caliente de la NLDV son netamente más largos. La cirugía dura entre 3 y 6 horas de media, tiempo que se reduce con la experiencia hasta unas 3 ó 4 horas por procedimiento³⁵⁻³⁷. El tiempo de isquemia caliente medio oscila entre 2 y 7 minutos, pero ello no conlleva un deterioro de la función inicial del injerto ni de los resultados de supervivencia^{35,36,38}. En el caso de la NLDVAM, algunos grupos consiguen una isquemia caliente equiparable a la de las técnicas abiertas^{39,40}. Sasaki et al.³⁸ estudiaron el efecto de la isquemia

TABLA II

OBJETIVOS DE SEGURIDAD DE LA NEFRECTOMÍA DEL DONANTE VIVO DE RIÑÓN

1. Mínima morbilidad del donante.
2. Mínima isquemia caliente.
3. Extracción atraumática del riñón.
4. Longitudes del uréter y de los vasos adecuados para el trasplante.
5. Función inmediata del injerto.
6. Mínima incidencia de complicaciones ureterales y vasculares postrasplante.

caliente en la función inicial del injerto en 100 casos de NLDV, demostrando que tiempos superiores a 10 minutos se asociaban con valores significativamente superiores de creatinina sérica a la semana del trasplante ($Cr < 1,5$ mg/dl frente a 4,9 mg/dl).

La experiencia inicial con la NLDV apuntaba un posible aumento de la incidencia de función retrasada del injerto con necesidad de diálisis y de las complicaciones ureterales después del trasplante, sin embargo, el perfeccionamiento de la técnica ha sido efectivo corrigiendo tales riesgos^{34,36,38}.

La principal limitación de la NLDV es la dificultad de su curva de aprendizaje. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes se deben a lesión de estructuras vasculares (0-10%) o de órganos vecinos como el bazo, el intestino o el hígado (0-4%)^{33,37,38}. Han sido comunicadas pérdidas "no explicadas" de injertos y casos con tiempos de isquemia caliente muy prolongados en relación con complicaciones intraoperatorias o mala técnica. La disparidad de resultados entre diferentes centros hace pensar que la experiencia y la actitud frente a la curva de aprendizaje tienen una gran importancia en la aparición de complicaciones. La NLDVAM y las técnicas combinadas (abierta-laparoscópica) pueden ser de gran ayuda en los primeros casos. La Tabla III recoge las recomendaciones para la introducción de la NLDV establecidas por el Colegio Australiano de Cirujanos basadas en una revisión crítica de la literatura¹¹.

TABLA III

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA NEFRECTOMÍA LAPAROSCÓPICA DEL DONANTE VIVO

<p>Ventajas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminuye el dolor y la morbilidad de la nefrectomía. - Acorta el periodo de recuperación. - Disminuye la estancia hospitalaria. - Mejores resultados cosméticos. - Aumenta el número de donantes vivos.
<p>Inconvenientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración de la intervención. - Isquemia caliente más larga. - Curva de aprendizaje difícil y larga. - Coste.

Trasplante renal con donante vivo (TRDV) en España: perspectivas de la NLDV

En España el TRDV supone actualmente menos del 1% del total de los trasplantes renales. Esta situación supone un obstáculo para la introducción de la nefrectomía laparoscópica: por el bajo número de TRDV que se realizan (una media de 1,34 TRDV por centro y año en el periodo 97-2000, Rango 0,2-5 casos por centro y año), y por la escasez de Servicios de Urología con experiencia en cirugía laparoscópica avanzada. El número de centros en condiciones de comenzar un programa de NLDV con garantías es muy reducido, circunstancia que invita a la cautela y confiere un enorme protagonismo a la estrategia de introducción de la técnica. Aunque la *Nefrectomía laparoscópica por vía transperitoneal* es la técnica más extendida, en nuestro país la *Nefrectomía laparoscópica asistida manualmente*, por las ventajas que aporta la introducción de la mano en el campo quirúrgico y una curva de aprendizaje más corta, y los *abordajes mini-incisionales* por vía anterior, que no cambian la esencia de la cirugía clásica, pueden ser el camino a seguir^{41,42}.

Finalmente, parece razonable establecer centros de referencia buscando conseguir la excelencia, por las características especiales del TRDV, por el riesgo que supone la dificultad de la técnica y por el alto número de casos requeridos para superar la curva de aprendizaje (Tablas III y IV).

SUPERVIVENCIA DEL RIÑÓN TRASPLANTADO: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Alexis Carrel, discípulo de Jaboulay, dio un gran impulso a la técnica quirúrgica del trasplante renal. En 1911 presentó a la Escuela de Medicina Francesa un caso de autotrasplante renal de perro con una supervivencia de dos años. Comprobó que cuando el riñón se trasplantaba a otro perro se producían unos fenómenos de auto-destrucción del órgano, similares a los observados en la necrosis vascular. Literalmente escribió "la parte quirúrgica del trasplante de órganos está ahora completa, ya estamos en condiciones de desarrollarlos con perfecta comodidad y excelentes resultados desde el punto de vista anatómico. Pero aún los métodos no pueden ser aplicados a la cirugía humana (...). Todos nuestros esfuerzos

TABLA IV**RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE NLDV**

1. La NLDV debería realizarse exclusivamente en centros donde haya cirujanos con una experiencia considerable en nefrectomía abierta del donante vivo.
2. El equipo quirúrgico que esté planeando iniciar la nefrectomía laparoscópica del donante vivo debería incluir un cirujano con experiencia establecida en una variedad de procedimientos laparoscópicos.
3. La NLDV debería realizarse primero en animal de experimentación grande; o bien la técnica debería realizarse en un paciente que requiera nefrectomía por un proceso benigno.
4. Las unidades de trasplante que estén planeando la introducción de la NLDV deberían planificar la realización de una serie de casos, y mantener un registro detallado de los costes de quirófano y hospitalización, de la morbilidad y de la evolución de los donantes con ambas técnicas abierta y laparoscópica.
5. Los cirujanos deben estar alerta a la literatura sobre la evolución de las técnicas.

deben ahora ser dirigidos hacia el método biológico que prevea la reacción del organismo contra tejidos extraños y permita la adaptación de órganos homólogos a sus huéspedes”.

En 1936 Voronoy en Ucrania, llevó a cabo seis trasplantes renales entre hermanos, a los que aplicó métodos serológicos de compatibilidad transfusional, aún en fase experimental, no teniendo en ninguno de ellos una función renal valorable.

En Inglaterra, durante la 2ª Guerra Mundial, Sir Peter Medawar, cirujano plástico, descubre las leyes básicas de la inmunología del trasplante (conceptos de histocompatibilidad y tolerancia).

En 1954, el 23 de diciembre, Murray realiza con éxito en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston el primer trasplante renal entre gemelos idénticos, uno de los cuales padecía insuficiencia renal, demostrando plenamente la eficacia de las técnicas quirúrgicas.

Entre 1959 y 1962, Hamburger, Murray y Kùs, hicieron los primeros intentos de inmunosupresión con irradiación corporal total, que proporcionó algún éxito aislado entre hermanos no idénticos, abriendo de alguna forma, la barrera inmunológica, que impedía el éxito del trasplante renal.

Calne y Zukoski emplearon la 6-mercaptopurina y su derivado la Azathioprina, con éxito en trasplantes renales experimentales en perros. En 1960 Kùs y Hopewell lo emplean en humanos con resultados aún pobres. En los años siguientes, Goodwin y Starzl asocian la azathioprina y prednisona en la inmunosupresión del receptor de donante vivo emparentado, obteniéndose resultados positivos.

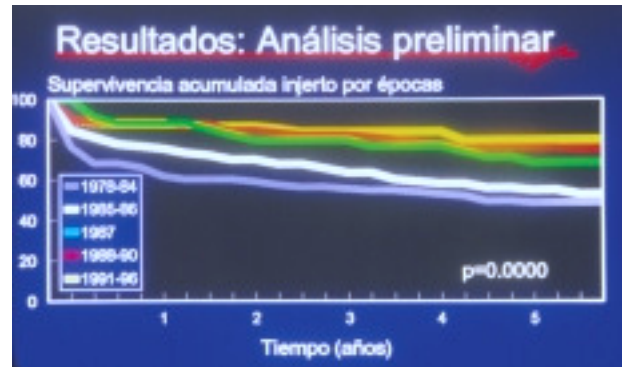


FIGURA 2. Supervivencia acumulada del injerto por épocas. Cesión del Dr. J.L. Rocha.

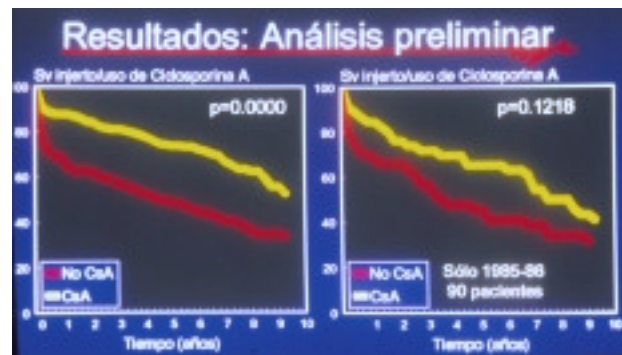


FIGURA 3. Supervivencia del injerto con y sin la administración de ciclosporina A. Cesión del Dr. J.L. Rocha.

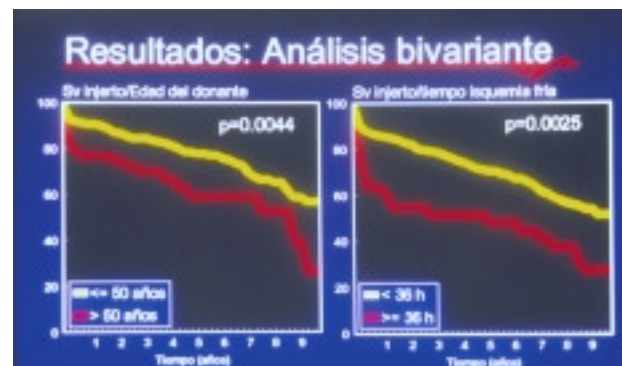


FIGURA 4. Supervivencia del injerto según edad del donante y tiempo de isquemia fría. Cesión del Dr. J.L. Rocha.

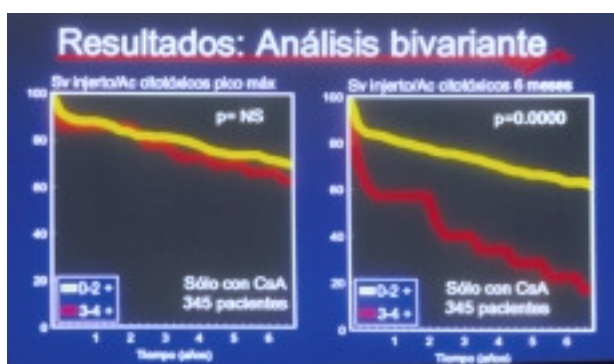


FIGURA 5. Supervivencia del injerto seg3n sensibilizaci3n del receptor. Cesi3n del Dr. J.L. Rocha.

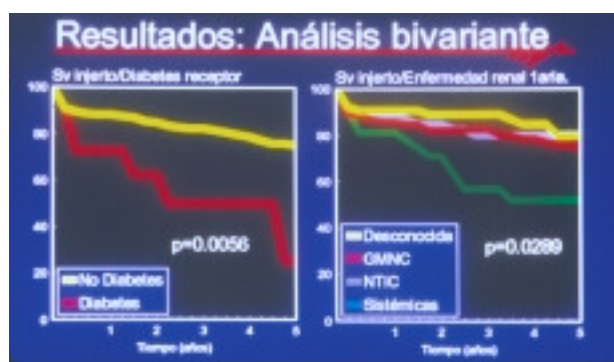


FIGURA 6. Supervivencia del injerto seg3n la enfermedad del receptor. Cesi3n Dr. J.L. Rocha.

Aparte de 3stos, otros descubrimientos mejoraron el 3ndice de supervivencia del injerto: el tipo para la selecci3n donante-receptor, empleado por Hamburger y Dausset; el descubrimiento de Kissmeyer y Nielsen, en 1966 de que el "cross-match" directo positivo entre las c3lulas del donante y el suero del receptor pod3a prever el rechazo hiperagudo; el desarrollo de los m3todos de obtenci3n y conservaci3n de 3rganos de cad3ver por Collins y Belzer, y por 3ltimo la fijaci3n del concepto de muerte cerebral acu3ado en 1959 por Wertheimer y Jouv3t. Todos estos acontecimientos hicieron de la d3cada de los a3os 70 un per3odo de consolidaci3n y expansi3n de la t3cnica con mejora continua de los resultados⁴³.

Desde entonces hasta hoy el trasplante renal ha seguido progresando y de manera espectacular, en cuanto a supervivencia, desde la introducci3n de la ciclosporina A, por Calne a partir de los trabajos de Borel, en el tratamiento inmunosupresor del mismo.

En la 3ltima d3cada aparecen otros inmunosupresores, con diferentes mecanismos de acci3n,

como el Micofenolato mofetil, Tacrolimus, anticuerpos monoclonales (OKT3, Dactizumab, Basiliximab), antibi3ticos como la Rapamicina en los que se tienen puestos muchas esperanzas, sobre todo en lo que respecta a la prevenci3n de rechazos agudos y disminuci3n y prevenci3n del rechazo cr3nico, que pueden ser el gran objetivo a conseguir en los pr3ximos a3os.

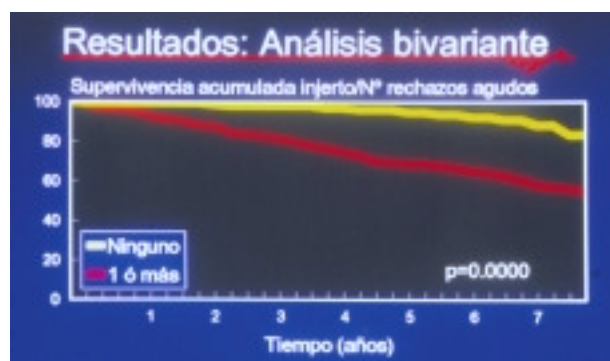


FIGURA 7. Supervivencia del injerto seg3n que el receptor padezca rechazo agudo precoz o no. Cesi3n del Dr. J.L. Rocha.

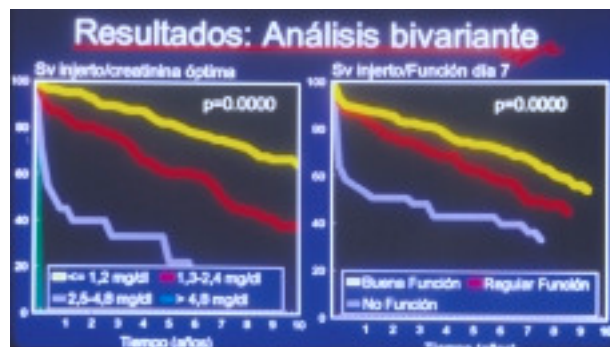


FIGURA 8. Supervivencia del injerto seg3n la cifra de creatinina del receptor, los primeros 7 d3as del trasplante. Cesi3n del Dr. J.L. Rocha.

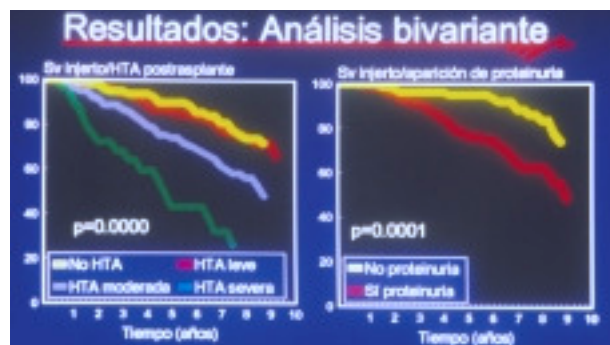


FIGURA 9. Supervivencia del injerto seg3n la aparici3n o no de HTA y proteinuria en el receptor. Cesi3n del Dr. J.L. Rocha.

Factores y mecanismos que influyen en la supervivencia del riñón trasplantado.- Existen muchos factores que tienen influencias en la supervivencia del Trasplante Renal. De alguna forma sus mecanismos de actuación confluyen en tres vías:

- Masa renal funcionante tras la revascularización quirúrgica. Es evidente que a mayor masa parenquimatosa mejores resultados. Así pues los donantes de edad avanzada, los niños, el daño que sufre el riñón en el período agónico, los traumatismos quirúrgicos, las isquemias prolongadas, etc., perjudican claramente la supervivencia.

- Reacción del receptor ante el órgano. Existen una serie de factores que modulan la respuesta inmunitaria inmediata y a largo plazo frente al sujeto: grado de parentesco, similitud en el complejo mayor de histocompatibilidad, transfusiones recibidas; o la existencia de anticuerpos preformados. La raza (menos supervivencia en pacientes de raza negra) o edad en receptor (menor pérdida inmunológica en los receptores de más edad). Toda la estrategia inmunosupresora va encaminada a modificar esa respuesta. Aparte de las lesiones renales por el rechazo, existen otros mecanismos como la recidiva de la enfermedad de base en el injerto o la nefrotoxicidad de fármacos inmunosupresores de primera línea (ciclosporina A y Tacrolimus), que en ocasiones puedan originar la pérdida del órgano.

- Mortalidad del receptor con riñón funcionando: la edad del receptor y su patología asociada son factores determinantes de la supervivencia del injerto. Se ha demostrado que la tasa de pérdida inmunológica del injerto es normal, incluso baja, en el receptor anciano; siendo la causa más frecuente del cese funcional del injerto, la muerte del receptor por patología cardiovascular, infecciosa, hepática o tumoral, como más frecuente⁴⁴.

Los resultados del registro del United Network for Organs Sharing Registry (UNOS)⁴⁴ de Estados Unidos, analizados anualmente por Cecka y Terasaki sobre miles de pacientes trasplantados, han señalado la importancia sobre la supervivencia del órgano a corto y largo plazo, a una serie de factores como edad del donante, tiempo de isquemia fría prolongada, compatibilidad HLA, edad del receptor, uso de la ciclosporina A. Asimismo los episodios precoces de rechazo y creatinina sérica al año mostraron ser buenos indicadores pronósticos de la supervivencia del injerto.

Sin embargo, existen numerosas controversias, sobre la influencia de las variantes mencionadas en la literatura, pero en general predomina el criterio que son los factores que más influencia tienen en la supervivencia.

Existen otras variables analizadas que son objeto de debate: la sensibilización a antígenos por embarazos, trasplantes previos o transfusiones, pretrasplante, el sexo del donante y del receptor, así como el factor centro. Descamps⁴⁵ halla mejor evolución en los trasplantes de mujer a mujer que de hombre a mujer, sin embargo Parsons⁴⁶ no encuentra relación. Otro factor a tener presente el “efecto centro”. Gjertson⁴⁷ lo considera como el factor aislado más importante en la supervivencia del injerto en varios estudios del registro internacional de trasplante de la Universidad de California-Los Angeles (UCLA) y del registro UNOS. Este “efecto centro” valorado por todos los autores se debe a distintas circunstancias: criterios de selección de donante y receptor, manejo clínico-quirúrgico y nivel de experiencia.

Supervivencia actuarial del injerto.- Se puede considerar una supervivencia global del injerto, cuando en una serie se incluyen todos los trasplantes hechos en un periodo de tiempo. Hay estudios que ponen de manifiesto diferencias entre los distintos centros: Gjertson⁴⁷ analizó los resultados de los trasplantes de cadáver entre 1988-1992 de 223 centros norteamericanos y los clasificó en 4 categorías según los resultados de supervivencia del injerto a los tres meses y a los dos años, de los riñones que superaron el primer año. Incluyó 65 centros en la categoría IV (centros de excelencia), por tener una supervivencia del injerto a los tres meses del 88% y una supervivencia a los dos años, de los injertos que superaron el año, mayor del 93%.

Cho et al. en 1996⁴⁸, en otro estudio comparativo entre centros, a partir de los trasplantes de cadáveres realizados entre 1991 y 1995, asignó a los centros con supervivencia del injerto al año, superior al 86% al grupo de “excelentes”.

Los resultados de la supervivencia del injerto han variado a lo largo del tiempo en los últimos 35 años: Candinos⁴⁹, dividió arbitrariamente en 4 épocas los pacientes trasplantados en su centro,

observando una supervivencia del órgano que pasó del 58% en 1964-71, a un 65% en los años 1972-1982, a un 80% para los trasplantes realizados entre 1982-91 y un 81% para los posteriores a 1991. A la primera época la llama "experimental"; en el segundo periodo introduce "la pauta de inmunosupresión clásica"; en la tercera se produce la introducción de la ciclosporina y la cuarta es la época actual, que se caracteriza por el incremento de donantes añosos y marginales.

Nuestro grupo muestra una clara mejoría de los resultados del periodo de 1978-84 (inmunosupresión clásica), al periodo 1985-86 (fase de transición) y a 1987 (inmunosupresión con CsA). En estos intervalos de tiempo la supervivencia del injerto al primer año pasó de un 66,7%, a un 76,9% y a un 86,6% respectivamente. Como prácticamente ha sucedido en los restantes, se observa un incremento notable con la administración de la CsA en las pautas inmunosupresoras (Figs. 2 y 3).

En un estudio practicado por J.L Rocha⁴⁴ analiza los factores pronósticos en la supervivencia de los 500 primeros trasplantes renales consecutivos de cadáver, encontrando que los aspectos que influyen de forma más relevantes sobre la supervivencia del injerto y paciente en nuestra serie son los siguientes: edad avanzada del donante (mayores de 50 años), hipersensibilización frente a más del 50% del panel en los seis meses previos al trasplante; la enfermedad sistemática o la diabetes como causa de la enfermedad renal primaria del receptor, el tiempo de isquemia fría prolongado (mayor de 36 horas) y el uso de la ciclosporina A. Predicen la evolución posterior del injerto el número de rechazos en el primer mes, la cifra de creatinina óptima alcanzada, el grado de hipertensión arterial y la presencia de proteinuria al mes post-trasplante.

La edad del donante (mayor de 50 años) es considerada en bastantes estudios como uno de los factores de mayor importancia en la supervivencia del injerto, a largo plazo. En nuestro grupo la supervivencia del órgano es significativamente peor en los receptores de estos órganos, frente a la de los injertos de donantes de 15 a 50 años, tanto de forma inmediata (7,2% de riñones nunca funcionantes frente 3,0% $P=0,09$), como a corto

plazo (76,8% de supervivencia al año frente al 90,7% $P=0,001$) y largo plazo ($p=0,004$) (Fig. 4). Este dato tendrá un valor muy significativo en la supervivencia en los próximos años, a partir de los datos de la ONT, en nuestro país existe gran tendencia a incrementarse la edad del donante registrada en los últimos años.

La hiperinmunización, >50% en los seis primeros meses pretrasplante, coincidiendo con otros grupos, predice claramente la supervivencia del injerto en nuestro grupo ($p=0,0000$) (Fig. 5).

La enfermedad de base del receptor predice la supervivencia del injerto en nuestro grupo, de modo similar a otros autores, como Terasaki⁵⁰. De tal forma que los pacientes con poliquistosis renal alcanzan la mejor supervivencia que los enfermos con diabetes u otras enfermedades sistémicas (Fig. 6).

Los tiempos de isquemia fría del injerto, representa para los registros de la UNOS y la UCLA un porcentaje de variación de la supervivencia a un año del injerto entre 1,4% y 4,9%. En nuestro grupo el tiempo de isquemia fría a 36 horas predice significativamente la supervivencia del injerto, incluso cuando se evalúa esta variante en un tiempo superior a 24 horas.

La inmunosupresión con ciclosporina A ha aumentado en torno a un 20% la supervivencia del injerto en el primer año. En nuestro grupo la supervivencia pasó del 66,7% en el periodo 1978-84 (era preciclosporina A) a un 88,6% en 1987 (totalidad de los pacientes con ciclosporina A). En los últimos años con otras pautas de inmunosupresión con fármacos de la última década: Tacrolimus, Micofenolato- mofetil, Rapamicina la supervivencia no ha aumentado.

La aparición de crisis de rechazo empeoró el pronóstico del injerto de forma muy significativa, tanto en los episodios que ocurrieron antes de los tres primeros meses, como antes del primer año (Fig. 7).

La cifra de creatinina basal al tercer mes post-trasplantes, tuvo en nuestro grupo un elevado poder predictivo de la evolución del injerto, con una supervivencia claramente más desfavorable en el grupo que no alcanzó la cifra de 1,2 mg/dl. La hipertensión arterial y proteinuria al mes post-trasplante influyen significativamente en la supervivencia del injerto. (Figs. 8 y 9).

El sexo de la pareja donante-receptor, la incompatibilidad HLA y la edad del receptor no incidieron de modo significativo en la supervivencia del injerto en nuestro grupo, aunque sí por otros.

Perspectivas de futuro.- Teniendo en cuenta lo expuesto, las preguntas serían: ¿podremos mejorar la supervivencia del injerto a corto plazo?, ¿lo podríamos hacer a medio y largo plazo?, ¿qué perspectiva hay para los próximos años?.

Si analizamos la curva de supervivencia del injerto al primer año, globalmente ronda el 90%. Es una buena cifra, que duda cabe, sin embargo es mejorable y de hecho así sucede cuando seleccionamos a los donantes (óptimos, con edades de 10 a 45 años sin patología vascular) y los receptores (no sensibilizados y sin patología vascular previa grave o del tacto urinario inferior). Entonces rondamos el 95% de supervivencia del injerto. Alguna complicación quirúrgica o inmunológica, graves o infecciosas pueden aparecer siempre. De todas formas esta supervivencia a corto plazo es probable que siga manteniéndose en las cifras mencionadas, dada la escasez de órganos y la utilización de donantes mayores de 60 años, a pesar de los avances de la inmunosupresión.

A partir de los 5 y 10 años las curvas de supervivencia experimentan descensos importantes del 10 y 20% aproximadamente. Aquí entra en juego una patología exclusiva del riñón trasplantado y que se denominó de diversas formas: rechazo crónico, glomerulopatía del trasplante o nefropatía crónica del trasplante. Ésta es sin duda la causa más frecuente de la pérdida del injerto a partir del primer año. Los cambios patológicos que aparecen en este proceso afectan a todas las estructuras renales: glomérulos, vasos, intersticio y túbulo. En su patogenia intervienen múltiples factores, que pueden inducirla: algunos de naturaleza inmune o aloantígenos (compatibilidad HLA, rechazo agudo o deterioro inmunológico subclínicos) y otros de diversa naturaleza (causa de la muerte del donante, número bajo de nefronas útiles, lesión isquemia-reperfusión, nefrotoxicidad por inmunosupresores, hipertensión arterial, hiperlipidemia o infecciones). Este proceso, una vez establecido, evoluciona hacia la insuficiencia renal. Constituye en la actualidad, para las uni-

dades de Trasplante Renal, un reto fundamental para rescatar un 20-30% de órganos que se pierden pasado el primer año.

Es indudable que la inmunosupresión es esencial, tanto en la prevención del rechazo agudo como en el control del rechazo crónico. El inmunosupresor ideal sería un fármaco específico frente al antígeno o antígenos comprometidos, respetando la integridad del resto del sistema inmunológico y no ser tóxico para el resto de tejidos y órganos. En las tres últimas décadas se ha producido un gran avance en este campo, sin embargo no tenemos aún el fármaco ideal. En la actualidad, dada la gran variedad de fármacos se pueden diseñar protocolos diferentes, aprovechando las ventajas de cada uno de ellos y obviando los efectos adversos relativamente.

Así pues existen protocolos de inmunosupresión de inducción cuya finalidad será prevenir el rechazo agudo, evitando de esa forma el daño renal y previniendo la posible aparición del rechazo crónico. La pauta más utilizada en Europa es la triple terapia: corticoides, inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o Tacrolimus) y un anti-metabolito (Azathioprina o Micofenolato-mofetil). Existen otros protocolos diferentes según cada caso que van desde la monoterapia a las terapias cuádruples secuenciales. Asimismo diversos protocolos de inducción, demuestran la capacidad de la Rapamicina para disminuir de manera significativa la incidencia de rechazo agudo en el post-operatorio inmediato. Este fármaco, como inmunosupresión básica, unido a Micofenolato o Azathiopina y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o Tacrolimus) presentan una incidencia de rechazo agudo, similar a ciclosporina A, reduciendo el efecto tóxico de esta última.

Los protocolos para inmunosupresión de mantenimiento tienen como objetivo disminuir de forma prolongada la respuesta inmunológica del huésped contra el órgano trasplantado, para prevenir la aparición de rechazo agudo o crónico. Los nuevos fármacos inmunosupresores (Micofenolato-mofetil y Tacrolimus) se están empleando como terapias de mantenimiento. La utilización del Micofenolato como fármaco en protocolo de mantenimiento tiene un efecto beneficioso en la prevención de la nefropatía crónica del injerto, como demuestran los datos del registro de trasplantes de EEUU publicado por Ojo et al.⁵¹.

La presencia de estos nuevos inmunosupresores también harían posible la retirada de fármacos en los protocolos de mantenimiento, como los corticoides con efectos secundarios, a veces graves, como la susceptibilidad a las infecciones y la elevada incidencia del riesgo cardiovascular (la causa más frecuente de pérdida del injerto en receptores mayores de 55 años y de muerte del paciente con problemas cardiovasculares). Asimismo la retirada de la ciclosporina en estos protocolos evitaría el efecto nefrotóxico de la misma; así como la HTA y la dislipemia; precisamente dos de las causas probables de la nefropatía crónica. La Rapamicina se está utilizando en protocolos de mantenimiento junto al Micofenolato con fundadas esperanzas a medio plazo de eficacia y seguridad.

En cuanto al aspecto quirúrgico, como factor influyente en la supervivencia, nuestra impresión es que los órganos que se pierden por complicaciones quirúrgicas están más en relación con la utilización de un órgano subóptimo o de un receptor mal seleccionado, que por la propia técnica quirúrgica. Los tiempos de isquemia fría deberán reducirse al máximo, lo que indudablemente repercutirá en beneficio de una mejor supervivencia.

AVANCES EN INMUNOSUPRESIÓN

En los últimos años se ha producido una importante proliferación de nuevas pautas y nuevas actitudes terapéuticas en el tratamiento inmunosupresor en trasplante renal (TR), que contrasta con la estabilidad durante los diez-quince años anteriores, en los que el tratamiento basado en ciclosporina-A (CsA) y esteroides con o sin la adición de azatioprina como tercer fármaco parecía poco cuestionable. Respecto de los resultados obtenidos con terapia convencional con azatioprina, la CsA disminuyó la incidencia de rechazo agudo y aumentó la supervivencia del injerto renal en un 15% aproximadamente durante el primer año, hasta alcanzar cifras superiores al 90% en muchos centros⁵².

Durante los años 90 se produjeron cuatro acontecimientos de suma relevancia en los tratamientos inmunosupresores en TR: 1) se introdujo *tacrolimus* como alternativa segura y eficaz a la CsA⁵³; 2) apareció el *mofetil micofenolato* (MMF), un inhibidor de la síntesis de purinas, como fármaco más eficaz que azatioprina en terapias combinadas, con una reducción muy significativa del

rechazo agudo⁵⁴; 3) se aprobó la utilización de anticuerpos frente a la cadena alfa del receptor de la interleukina-2 (anti-IL-2R): el anticuerpo quimérico *basiliximab* y el anticuerpo humanizado *daclizumab*, cuya utilización permite una reducción significativa de la frecuencia y severidad del rechazo agudo sin efectos secundarios diferentes de los observados con placebo⁵⁵; y 4) se introdujo la *rapamicina*, cuya utilización en terapia triple con CsA y esteroides se asocia a una incidencia muy baja de rechazo agudo⁵⁶.

En la última década, la incidencia de rechazo agudo se ha convertido en el parámetro de eficacia más relevante a la hora de desarrollar clínicamente nuevos fármacos inmunosupresores. Todos ellos han basado su aprobación para utilización rutinaria en su eficacia en reducir la incidencia de rechazo agudo, pero con una evidente ausencia de efectos detectables sobre la supervivencia del enfermo y del injerto, al menos en los seguimientos a medio plazo de los que se dispone. Por tanto, y a diferencia de lo que ocurrió cuando la CsA sustituyó a la azatioprina como fármaco básico, la utilización de todos estos nuevos fármacos se basa en la obtención de mejoras en aspectos relevantes, como una reducción de la frecuencia y severidad de los episodios de rechazo agudo -en la actualidad en torno al 10-15%- o una reducción en algunos efectos indeseables, pero no en mejorías significativas en supervivencia.

La variedad de fármacos disponibles permite el diseño de multitud de protocolos de inmunosupresión diferentes en TR. Todos tienden a intensificar la potencia inmunosupresora en los primeros meses y a minimizarla con posterioridad. Los componentes más habituales de estos protocolos son tres: 1) un *inhibidor de la calcineurina*, bien CsA, bien *tacrolimus*; 2) *esteroides* a dosis bajas; y 3) un *fármaco "auxiliar"*, habitualmente MMF, en algunos centros, rapamicina. Las variantes básicas a este esquema son de dos tipos: en primer lugar, la utilización de algún agente de inducción, bien anticuerpo antilinfocítico como ATG u OKT3, bien un anti-IL2r como basiliximab o daclizumab; en segundo lugar tratar de evitar toxicidad, bien nefrotoxicidad evitando el anticalcineurínico desde el inicio o suspendiéndolo en fases precoces, bien la toxicidad esteroidea evitando o minimizando el uso de esteroides.

En 1997 se publicaron los resultados de dos importantes ensayos controlados que comparaban CsA con tacrolimus en inmunosupresión de base en TR². No se detectaron diferencias importantes de supervivencia del enfermo ni del riñón, si bien la incidencia de rechazo agudo y su severidad fueron superiores con CsA en ambos ensayos. Resultados similares se han observado con la formulación de CsA en microemulsión, de perfil farmacocinético más favorable y aparentemente más eficaz^{57,58}. Sin embargo, cuando la pauta inmunosupresora incluye MMF como tercer fármaco, además de CsA o tacrolimus y esteroides, las diferencias entre ambos anticalcineurínicos disminuyen y pierden relevancia⁵⁹. En realidad, tanto CsA como tacrolimus son potentes, eficaces y seguros, si bien su perfil de toxicidad presenta importantes diferencias. Por ejemplo, tacrolimus es más tóxico para las células beta pancreáticas y puede asociarse a una incidencia mayor de intolerancia hidrocarbonada; la CsA se asocia a incidencias mayores de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y problemas cosméticos.

La individualización del protocolo de inmunosupresión permite asignar a cada enfermo concreto los fármacos más apropiados para su riesgo inmunológico o sus características. Los enfermos que ya han recibido más de un TR o tienen niveles elevados de anticuerpos citotóxicos requieren una inmunosupresión más intensa⁶⁰; los receptores de edad avanzada parecen necesitar menos potencia inmunosupresora⁵². A pesar de todo, se han realizado escasos avances en la capacidad para individualizar, y generalmente la mayoría de receptores reciben un protocolo inmunosupresor similar dentro de cada unidad de trasplante. El desarrollo de nuevas pautas inmunosupresoras no ha tenido hasta el momento ningún impacto en la incidencia de disfunción crónica del injerto renal. Tampoco parece observarse una disminución significativa de las complicaciones a largo plazo, que en buena medida se atribuyen al carácter inespecífico de la mayor parte de los fármacos utilizados. Estas complicaciones, de carácter inmune (neoplásicas, infecciosas) o no inmune (cardiovasculares, nefrotoxicidad, diabetes) continúan limitando la eficacia del TR a largo plazo.

Es necesario el desarrollo de protocolos más específicos en términos inmunológicos, en un

intento de evitar los problemas a largo plazo de la inmunosupresión inespecífica y el desarrollo de disfunción crónica. Buena parte de estos problemas sólo pueden resolverse mediante ensayos clínicos aleatorios, controlados y multicéntricos.

TRASPLANTE RENAL Y CÁNCER

La incidencia de cáncer en el enfermo trasplantado es mayor que en la población general y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Además del cáncer de novo que aparece en el receptor después del trasplante, también deben tenerse en cuenta otros orígenes del cáncer, el que puede transmitir el donante y la recidiva del cáncer presente en el receptor antes del trasplante.

La historia previa o actual de cáncer en el posible donante de injerto renal constituye una contraindicación absoluta para la donación por la posibilidad de transmisión de la enfermedad con el órgano trasplantado y su diseminación⁶¹. La presencia de síntomas o signos en la historia clínica sugestivos de cáncer deben ser evaluados con detalle. Además el cirujano debe de examinar cuidadosamente las cavidades torácica y abdominal para descartar la existencia de un posible tumor⁶². Hay casos excepcionales en los que la presencia de un tumor no excluye la donación como ocurre con los tumores cerebrales no invasivos, con los cánceres de piel no metastatizantes y con el cáncer de cuello de útero in situ⁶³. El Consejo de Europa ha publicado un documento de consenso para la prevención de tumores en el enfermo trasplantado, en el que los tumores cerebrales están clasificados de acuerdo con la posible aceptabilidad para la donación de órganos⁶⁴. Chui et al.⁶⁵ revisan 46 donantes con tumores primarios cerebrales de los que el 61% eran tumores malignos y no encuentran ni un solo caso de recurrencia del tumor, por lo que consideran que el riesgo de transmisión es extraordinariamente bajo.

La presencia de un cáncer activo contraindica el trasplante debido a que la inmunosupresión puede aumentar el riesgo de metástasis y su diseminación. Además no parece razonable realizar un trasplante a personas con una limitada esperanza de vida⁶⁶. La inclusión de enfermo con una historia antigua de cáncer y sin evidencia de enfermedad actual es una decisión difícil. Penn⁶⁷ ha

estimado que el riesgo de recurrencia depende del tipo de tumor (mayor riesgo de recurrencia para cáncer de vejiga, sarcomas, carcinomas renales sintomáticos, mielomas) y del periodo de espera entre el tratamiento del cáncer y el trasplante. Para dicho autor el riesgo de recurrencia es del 53% si el tiempo de espera es de menos de 2 años y del 13% si es más de 5 años. Las medidas preventivas para la detección del cáncer de novo en el enfermo en lista de espera incluye la vigilancia periódica dermatológica, ginecológica, prostática, ultrasonografía de los riñones propios y hemorragias ocultas en heces, una vez al año. Abandono del tabaco, minimizar la exposición al sol, y el autoexamen de mamas y testes⁶⁸.

La prevalencia de cáncer después del trasplante renal ha sido estudiada en varios registros multinacionales⁶⁹ y en publicaciones que incluyen datos solamente locales^{70,71} y varía entre el 3% y el 26%. El riesgo de cáncer en el enfermo trasplantado es 4-5 veces el de la población general de similar edad y sexo⁶⁹. Cuando se analizan los tres registros que incluyen mayor número de enfermos, las neoplasias con mayor incidencia varían de uno a otro. Así, en el Registro de Cincinnati que hasta noviembre de 1998 se habían recogido 9.508 cánceres que correspondían a 8.868 receptores de trasplante renal procedentes de varios centros de trasplante de todo el mundo, el cáncer de piel con 3.819 casos, 40% de todos los tumores, es el más frecuente, le siguen los trastornos linfoproliferativos (11%), cáncer de pulmón (5%), sarcoma de Kaposi (4%), cáncer de cuello de útero (4%) tumores renales (5%) y cáncer de vulva y periné (3%). Una observación importante es que no había aumento de aquellas neoplasias más frecuentes en la población general como son el cáncer de pulmón, mama, próstata, colon⁶⁹. En el Registro de Australia y Nueva Zelanda⁷² de 6.993 enfermos con un injerto funcionante entre 3 meses y 25 años, 1.439 (21%) desarrollaron un cáncer de piel y 476 (7%) padecieron un cáncer no cutáneo. Los más frecuentes entre estos últimos fueron: cáncer génito-urinario 178 (34%), órganos digestivos 104 (20%), linfoma 59 (11%), pulmón 48 (9%), mama 27 (5%), leucemia 22 (4%), sarcoma de Kaposi 14 (3%), todos ellos ocurrieron con una frecuencia aumentada respecto de la población general de la misma edad y sexo. En el Registro de

los Países Nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) en 5.692 trasplantes se diagnosticaron 471 cánceres, 3,6% para las mujeres y 3% para los hombres. Los cánceres más frecuentes fueron los cánceres de labio, de vulva y vagina, los cánceres de piel no melanomas, los tumores de tiroides y otras glándulas y los linfomas no Hodgkin. Además también estaba aumentado el riesgo para cánceres de colon, recto, laringe, riñón y vejiga, melanoma cutáneo, tumores del sistema nervioso central, leucemias, micosis fungoide, cuello de útero en mujeres y el de próstata en hombre²⁰. Las diferencias entre los tres registros pueden venir determinada por el tipo de registro; en el primer caso es un registro mundial⁶⁹, el registro de Australia y Nueva Zelanda corresponde a una población británica emigrada a una región con características diferentes que las de su procedencia⁷² y el registro de los Países Nórdicos corresponde a una población con unas condiciones de vida muy homogéneas. En nuestra experiencia^{70,71}, la prevalencia de los cánceres más frecuentes coincide bastante con el Registro de Cincinnati a diferencia de otras series españolas⁷³. La mayor incidencia de cánceres en el enfermo trasplantado se ha relacionado con algunos factores como la exposición a los rayos ultravioleta y el cáncer de piel; la nefropatía por analgésicos y los cánceres del tracto urinario; la enfermedad quística adquirida renal y el carcinoma renal; algunos de los agentes inmunosupresores han sido identificados como carcinogénicos (ciclosporina y OKT3); las infecciones víricas: virus de EB y enfermedad linfoproliferativa, virus del herpes 8 y sarcoma de Kaposi, papilomavirus humano en cánceres de cuello de útero y anogenitales y virus de la hepatitis B y C y el hepatocarcinoma⁷⁴.

Hay coincidencia entre todas las series en que los cánceres más frecuentes son los cutáneos; carcinoma espinocelular y carcinoma de células basales que representan por lo general entre el 40-60% de todos los cánceres. A diferencia de la población general en que el carcinoma de células basales predomina en relación 4:1, en los enfermos trasplantados la frecuencia es similar o superior del carcinoma de células escamosas^{32,46-49}. La prevalencia de cáncer de piel aumenta conforme lo hace el tiempo de evolución postrasplante. El riesgo de padecer cáncer de piel es en el Registro

Australiano del 20% a los 5 años, del 45% a los 10 años y del 75% a los 20 años⁷⁵. En Europa, Países Bajos e Inglaterra, la prevalencia de cáncer de piel fue del 19% a los 10 años y del 40% a los 20 años. Otros factores de riesgo identificados, como ya se ha dicho, han sido: tipo de inmunosupresión, edad al trasplante, presencia de queratosis actínicas, sexo masculino y trabajo al aire libre. Se ha recomendado el uso de dosis bajas de acitretina, tratamiento en los enfermos con displasias cutáneas diseminadas y con múltiples neoplasias cutáneas no melanomas.

Desde la introducción de la ciclosporina como base de la inmunosupresión ha aumentado de forma espectacular la aparición de trastornos linfoproliferativos^{76,77}, aunque estos hallazgos no han sido confirmados en el Registro australiano⁷⁸. El riesgo es todavía mayor con el uso de ATG/OKT3⁷⁴. Los linfomas no Hodgkin son los tumores más frecuentes en algunas series⁶⁹. La incidencia es aproximadamente del 1-2,5%^{24,30,38,55}. No parece que el tacrolimus disminuya esta incidencia. Suelen aparecer durante el primer año lo que sugiere su relación con el grado de inmunosupresión. Pueden afectar a diversos órganos incluido el sistema nervioso central. La mayor parte (85%) son de células B, las variantes más raras de células T tienen muy mal pronóstico⁷⁹. Su patogénesis parece estar relacionada con la proliferación de células B inducidas por el virus de EB. El espectro de la enfermedad varía desde un síndrome benigno semejante a la mononucleosis con proliferación policlonal de células B, una proliferación similar de células B con transformación maligna y una forma agresiva con proliferación de células B monoclonales con características malignas y distribución extranodal. El tratamiento consiste en la reducción o suspensión de la inmunosupresión. En las formas policlonales, la suspensión de la azatioprina y del micofenolato y la reducción de la ciclosporina y del tacrolimus ha permitido la remisión del tumor en el 50-66% de los casos. En algunos casos los antivirales como aciclovir y ganciclovir también consiguieron remisión de la enfermedad. Las formas monoclonales suelen requerir la utilización de agentes antineoplásicos. Como se piensa que el VEB es necesario para la inducción de linfoma no Hodgkin, los receptores VEB negativos que reciben un órgano

VEB positivo serán los de mayor riesgo. Para minimizarlo sería conveniente usar órganos VEB negativos para los receptores seronegativos y no utilizar en lo posible ATG/OKT3.

El sarcoma de Kaposi es uno de los tumores cuyo riesgo tiene un mayor aumento después del trasplante (225 veces) sobre todo en personas procedentes de la Península Arábiga, de raza negra, del Caribe y de los países de la Cuenca Mediterránea^{42,59-61}. Al igual que en otros cánceres como los síndromes linfoproliferativos se sospecha una etiología vírica, infección por el virus del herpes 8⁸⁰. La mayoría (60%) se localizan en piel, conjuntiva y mucosa orofaríngea y un 40% afecta a vísceras: tracto gastrointestinal, pulmones y ganglios linfáticos aunque pueden aparecer en otras localizaciones⁸¹. La presencia de manchas cutáneas rojo vinosas debe hacer sospechar el diagnóstico. En caso de confirmación se debe practicar al enfermo TAC toraco-abdominal y endoscopia del tracto gastrointestinal superior e inferior, para descartar afectación visceral y clasificar el estadio de la enfermedad. En los casos sin afectación visceral aproximadamente un tercio presenta remisiones al descender o suspender la inmunosupresión⁷⁹. Los enfermos con progresión de la enfermedad, a pesar de la reducción o retirada de la inmunosupresión, se pueden tratar con quimioterapia⁷⁹. La mortalidad es variable alrededor del 25% para los casos con afectación cutánea y del 60-75% para aquellos con afectación visceral⁷⁹. El tumor puede recidivar al reintroducir la inmunosupresión e incluso años después de la remisión si el enfermo se somete a otro trasplante.

Los carcinomas renales se presentan generalmente en los riñones nativos aunque también se pueden desarrollar en el injerto. Su prevalencia oscila entre el 0,5 y 3,9% y su riesgo se considera ser 10-100 veces el de la población general⁶⁹. Los factores de riesgo relacionados con estos tumores incluyen la nefropatía por analgésicos, una historia previa de carcinoma renal y la enfermedad quística adquirida. Aunque la enfermedad quística adquirida regresa después del trasplante su potencial malignidad puede persistir. No hay manifestaciones clínicas tempranas. Se suelen presentar con fiebre, pérdida de peso, anorexia y hematuria entre otras manifestaciones⁸². El curso suele ser rápido y agresivo con la aparición de

metástasis. La ultrasonografía puede utilizarse como técnica de screening pero tiene poca sensibilidad en la detección de masas pequeñas. Algunos investigadores sugieren exámenes ultrasonográficos anuales o cada 2-3 años en enfermos de riesgo o con enfermedad quística adquirida. Sin embargo no hay estudios que demuestren de forma definitiva su utilidad. El TAC y la resonancia magnética son más sensibles que la ultrasonografía pero no hay datos a favor o en contra que apoyen el uso de estas técnicas en el diagnóstico precoz de los carcinomas renales.

Los tumores de vías urinarias son unas tres veces más frecuentes que en la población general, suelen ser tumores de células transicionales y se ha descrito una mayor agresividad del cáncer en las mujeres. Para un diagnóstico precoz se recomienda evaluación urológica completa ante todo episodio de hematuria sin infección documentada⁸³. El adenocarcinoma de próstata tiene una prevalencia del 0,3% al 1,9%⁸⁴ que se espera que aumente conforme lo hace la edad de los receptores, puede llegar a alcanzar hasta el 7% de todos los tumores no cutáneos en alguna serie. Para su diagnóstico precoz se recomienda realizar examen digital y determinación de PSA anualmente en enfermos mayores de 50 años. En la mayor parte de los casos la enfermedad es localizada⁷². El trasplante renal no afecta los niveles séricos de PSA⁸⁴.

El riesgo de carcinoma de cuello de útero se ha estimado en 3-16 veces más elevado en la población trasplantada que en la población general, en el 70% de los casos son lesiones in situ^{16,20}. Representan el 10% de todas las neoplasias en mujeres¹⁶. Es más frecuente antes de la menopausia⁸⁵. Para evitar la incidencia de cáncer invasivo se recomienda examen anual y citología en mujeres activas sexualmente y mayores de 18 años. Otros cánceres como el de colon, mama etc., se han encontrado con similar o menor incidencia que en la población general^{16,17,74,75}. Sin embargo los cánceres gastrointestinales han sido los más frecuentes en alguna serie y los de mama en otra. En ambos casos para el diagnóstico precoz debe aplicarse la misma sistemática de la población general^{86,87}.

En conclusión, el riesgo de cáncer es varias veces más elevado en la población trasplantada que en la población general y origina una morbi-

lidad y mortalidad importante. Una sistemática de estudio que permita el diagnóstico precoz es aconsejable. Esta debe incluir: examen sistemático de piel y mucosas y estudio histológico de las lesiones sospechosas, estudios ultrasonográficos abdominales cada 2-3 años en enfermos de riesgo de carcinoma renal, examen ginecológico anual, determinación de PSA anual en hombres con edad superior a 50 años, determinación anual de alfa-fetoproteína en enfermos con hepatopatía crónica, mamografía cada 1-2 años en mujeres con edad entre 50-69 años y examen de heces para hemorragias ocultas anualmente en enfermos mayores de 50 años. El descenso o la supresión de la inmunosupresión se ha mostrado eficaz en la remisión de los cánceres relacionados con virus como los síndromes linfoproliferativos y el sarcoma de Kaposi, mientras que no parece tener efecto en otras neoplasias.

XENOTRASPLANTE

El trasplante de órganos es uno de los avances más espectaculares del siglo XX. En opinión de Kuss -ilustre urólogo francés- el trasplante representa la epopeya más apasionante de la ciencia médica. El largo camino recorrido ha durado un siglo. En 1902 Alexis Carrel desarrolló la técnica quirúrgica en animales y poco después, en 1906, Jaboulay (ambos de la escuela de Lyon) realiza el primer trasplante renal a un humano. Tiene la osadía de injertar el riñón de un cerdo en el brazo de una paciente. El riñón no funcionó y extraído observó la obstrucción de los vasos por coágulos⁸⁸. Este xenotrasplante cerdo-hombre, entre especies diferentes, no concordantes, sabemos hoy que no podía tener otro final. El rechazo hiperagudo fue el causante del fracaso.

Sigue posteriormente la experiencia del alo-trasplante, o sea, trasplante entre miembros de la misma especie. El rechazo es menos violento y el órgano injertado funciona. Se investigan los mecanismos inmunológicos y se logran drogas que lo controlan, llegando finalmente el éxito, lo que hace que el trasplante se extienda a otros órganos. El éxito del trasplante lo ha convertido en un tratamiento habitual, tan frecuente que supera las disponibilidades basadas en la donación de órganos.

La lista de espera se ve incrementada continuamente por el aumento de receptores. En la

actualidad son incluidos en esta lista, pacientes que antes eran rechazados en base a su edad, o patologías múltiples y también reingresan pacientes con fracaso de anteriores trasplantes. En esa lista, aparte de los receptores “normales”, hay algunos que recibirán 2-3 órganos (corazón-pulmón, riñón-hígado-páncreas o corazón-hígado-riñón), otros que recibirán su segundo corazón, tercer hígado o cuarto riñón.

Se ha trabajado optimizando los recursos de donante cadáver o vivo, dependiendo del órgano a trasplantar. Mientras que el número de trasplantes que se realizan cada año, es estacionario o con mínimos incrementos en todos los países del mundo, la lista de espera aumenta extraordinariamente, falleciendo pacientes que nunca pueden trasplantarse.

El xenotrasplante o trasplante de órganos procedentes de otras especies animales, podría ser fuente inagotable de órganos que daría solución al problema.

¿Es posible el xenotrasplante con éxito?

No sería la primera vez que se realiza xenotrasplante renal con éxito. En la década de los 60, antes de generalizarse la diálisis, distintos investigadores consiguieron éxitos parciales o temporales con el xenotrasplante renal utilizando riñones de chimpancé o babuino. Uno de los efectuados por Reemtsma funcionó durante 9 meses. Estos xenoinjertos, entre especies filogenéticamente próximas, hombre-primate no humano, se conocen con el nombre de concordantes. Fueron funcionantes desde el principio, controlándose el rechazo con Actinomicina C, Azatioprina, Corticoides y Radioterapia, aunque los receptores presentaron graves complicaciones infecciosas secundarias a la intensa inmunosupresión, razón por la cual no se prosiguieron estas experiencias⁸⁹.

Posteriormente se han realizado otros xenotrasplantes de corazón e hígado, siempre con especies concordantes, primates no humanos, y a pesar de la utilización de la moderna inmunosupresión, en la década de los 90, la supervivencia del injerto, ha sido limitada a días o semanas. Cuando el animal utilizado ha sido el cerdo, especie filogenéticamente distante, xenoinjerto no concordante, la supervivencia del órgano ha sido de minutos-horas, debido al rechazo hiperagudo.

Estas experiencias hicieron pensar, inicialmente, que el donante ideal, como fuente de órganos, serían los primates no humanos, y no sólo por el aspecto inmunológico sino también por las similitudes anatómicas y fisiológicas. Sin embargo se han visto muchos inconvenientes. Por un lado, gran parte de la población se opone a la utilización de estos animales por motivos éticos o morales, por la proximidad de especie. Por otra parte, algunos de estos primates son especies protegidas y en peligro de extinción. Otra dificultad, es la lenta reproducción en cautividad y finalmente un factor muy importante, han sido fuente de transmisión de enfermedades tan graves como el Sida y el Ebola. El animal ideal sería, lejano en la escala filogenética, de fácil manejo y rápida reproducción. Que nos proporcione órganos similares anatómicamente y funcionalmente, que no nos transmitan enfermedades y no produzca rechazo de la sociedad. El cerdo cumple todos los requisitos.

La convivencia durante siglos, con el cerdo, no ha sido fuente de infecciones y sí de salud, no sólo por su utilidad alimenticia. En el último decenio, se ha empleado la piel en trasplante temporal para tratamiento de quemaduras. Las válvulas cardíacas han sido ampliamente utilizadas y asimismo los islotes pancreáticos han servido como injertos para el tratamiento de diabéticos. En la actualidad se están utilizando células nerviosas para intentar reparar lesiones medulares o cerebrales. Su rápido crecimiento en manadas y ser animal doméstico de fácil cuidado es otro factor positivo.

Dos aspectos muy importantes quedan pendientes por resolver o conocer. La compatibilidad fisiológica y la inmunológica.

Fisiología del xenotrasplante

Respecto a la compatibilidad fisiológica hemos de considerar un factor importante, al menos para el pulmón y corazón, la diferente posición en la que trabajan los órganos. En el hombre en bipedestación y en el cerdo en posición horizontal.

En el caso del riñón, por haber logrado supervivencias del xenoinjerto cerdo-babuino, alrededor de un mes, se conoce parcialmente su comportamiento. La formación de orina, eliminación de líquidos, electrolitos, creatinina y equilibrio ácido base, fueron normales. Los babuinos precisan eritropoyetina por desarrollar anemia severa,

lo que hace pensar que la eritropoyetina de cerdo no estimula la médula ósea del primate, aunque también es posible que sea la intensa inmunosupresión el origen de la anemia.

El funcionamiento del xenotrasplante del hígado es más difícil de predecir dada la complejidad de la función hepática. En la experiencia de trasplante de hígado de babuino a humano, las proteínas totales, albúmina, colesterol y ácido úrico, disminuyeron significativamente en los receptores adquiriendo el perfil habitual de los babuinos⁹⁰.

Hasta la fecha no existe experiencia suficiente para saber si el xenoinjerto de cerdo sustituirá satisfactoriamente al órgano reemplazado. Solamente cuando logremos xenotrasplante funcionante durante meses podremos conocer y estudiar ese aspecto.

Rechazo de los xenoinjertos

Los mediadores inmunológicos responsables del rechazo de los xenoinjertos son distintos si la especie animal es próxima en la escala zoológica al receptor: primate no humano-hombre (concordante) o si está muy alejada del mismo, cerdo-hombre (discordante).

Cuando el xenotrasplante tiene lugar entre especies concordantes, los xenoanticuerpos se producen después del trasplante. Son los xenoanticuerpos inducidos y el rechazo tiene lugar al cabo de unos días por medio del rechazo vascular agudo.

En el xenotrasplante entre especies no concordantes, los xenoanticuerpos, existen en el receptor antes del trasplante. Son xenoanticuerpos preformados o naturales. Cuando se realiza un xenotrasplante cerdo-mono, estos anticuerpos se fijan al órgano trasplantado inmediatamente después de la reperusión y activan unas proteínas que circulan por la sangre que reciben el nombre de complemento, provocando la destrucción del órgano de forma inmediata en minutos u horas. Es el rechazo hiperagudo.

Los tratamientos inmunosupresores usados hasta hace poco tiempo eran parcialmente eficaces para neutralizar la producción de anticuerpos inducidos, pero ineficaces para neutralizar los anticuerpos naturales. Esta primera barrera ha sido el principal obstáculo para el éxito del xenotrasplante.

Las técnicas de plasmaféresis o la absorción inespecífica de anticuerpos disminuye el nivel de los xenoanticuerpos y evita el rechazo hiperagudo. El problema que tienen estos métodos es que eliminan los xenoanticuerpos porcinos de forma transitoria, reapareciendo en corto espacio de tiempo tras la suspensión del tratamiento. Por tanto mas que prevenir el rechazo hiperagudo, lo retardan.

Los avances de la ingeniería genética y concretamente la producción de cerdos transgénicos en 1965 por D. White, con la introducción de un gen humano para evitar el rechazo hiperagudo, crearon grandes expectativas sobre la pronta aplicación del xenotrasplante en el ámbito clínico, con órganos de estos animales⁹¹. La Sociedad Americana de Trasplantes (AST) hizo pública una estimación en 1997, en la que se preveía que en el 2001 se realizarían unos 20.000 xenotrasplantes renales y esta cifra crecería exponencialmente en los años siguientes.

La realidad es, que salvada la barrera del rechazo hiperagudo, causada por los xenoanticuerpos naturales, se produce posteriormente, en pocos días o semanas, el rechazo vascular agudo, causado por xenoanticuerpos naturales e inducidos, que actualmente constituye la causa más importante del fracaso del xenoinjerto, en los modelos de investigación preclínica, xenotrasplante de órgano cerdo a primate no humano.

La mayoría de los esfuerzos para prevenir este rechazo vascular, se centraron en la supresión de xenoanticuerpos mediante técnicas de inmunoabsorción y nuevos tratamiento inmunosupresores. Con ellos se consigue la prevención en alto porcentaje de rechazo vascular, pero a expensas de una toxicidad elevada responsable del fallecimiento del receptor.

Recientemente se han publicado otros logros de ingeniería genética. Se ha logrado el nacimiento de cerdos concebidos por clonación y con un gen desactivado (alfa 1.3. Galactosil Transferasa), cuya presencia provoca el rechazo del sistema inmune humano. Sus órganos serían un recambio perfecto para el hombre. Estos nuevos avances en el campo de los animales transgénicos o con nuevos protocolos de inmunosupresión, representan un estímulo ilusionante pero hemos de ser cautos y esperar los resultados contrastados con la experimentación.

El riesgo de transmisión de infecciones

Este es otro de los problemas del xenotrasplante. La posibilidad de transmitir enfermedades al receptor a través del órgano injertado, es evidente, aunque hasta la fecha, el cerdo, en continua y permanente convivencia con el humano, no la ha transmitido. Los manipuladores de sus productos, en mataderos, industrias cárnicas, etc. en estrecho contacto no han sido contagiados.

La obtención de estos animales mediante cesárea y su mantenimiento en áreas aisladas, seleccionando aquellos que están exentos de los patógenos conocidos, permite reducir al mínimo las posibilidades de la transmisión de infecciones. Estos animales, "libres de gérmenes específicos" (LGE) podrían no obstante transmitir virus y particularmente los llamados retrovirus endógenos.

Se han descrito dos retrovirus endógenos porcinos (REP) que pueden infectar in vitro a las células humanas⁹². Aunque en las investigaciones realizadas en primates no humanos y humanos, no existe una replicación de los mismos, el riesgo de infección no se conocerá, con seguridad hasta que se realicen experiencias clínicas.

Consideraciones finales en relación al xenotrasplante

Para dar el importante paso de la fase preclínica (xenotrasplante cerdo a primate no humano) a la fase clínica (xenotrasplante cerdo a humano), es imprescindible que se hayan solucionado los problemas del rechazo vascular agudo y asegurado la supervivencia y correcta función del xenoinjerto por períodos de meses, al menos entre 3 y 6 meses.

Las interrogantes sobre la transmisión de enfermedades al igual que sobre el rechazo tardío-crónico, no podrán contestarse hasta que la experiencia en humanos sea lo suficientemente amplia y prolongada.

Posiblemente el paso siguiente será el xenotrasplante en pacientes en situación límite a los que no les ha llegado un aloinjerto. Estos pacientes podrán beneficiarse temporalmente del xenotrasplante sin ser excluidos de la lista de espera y de la posibilidad de recibir un homoinjerto. Esta experiencia aclarará factores sobre la fisiología del órgano trasplantado y también sobre el rechazo. El órgano "puente" pasará finalmente a ser definitivo si cumple las funciones de forma satisfactoria y se han resuelto los problemas inmunológicos.

Un comité de expertos americanos emitió un informe acerca de las prioridades en salud, que deber ser motivo de inversión preferente, en esta primera década de siglo. Uno de los temas prioritarios es el xenotrasplante. Consideran que en los próximos dos años podemos estar utilizando xenoinjertos "puentes" para el final de la década realizar los xenotrasplantes definitivos. En la esperanza de que así ocurra trabajamos ilusionados.

REFERENCIAS

1. CANAFAX DM, TORRES A, FRYD DS et al.: The effects of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. *Transplantation* 1986; **41**: 187-200.
2. SACKS SA, PETRITSCH PH, KAUFMAN et al.: Canine kidney preservation using a new perfusate. *Lancet* 1973; **1**: 1.024-1.026.
3. ALCARAZ, A, LUQUE, P, MENDES, D et al.: Experimental kidney transplantation in pigs from non-heart-beating donors. Evaluation of vasoactives substances and renal artery flow. *Transp Proc* 2001; **32**: 198-199.
4. COLLINS GM, HALASZ NA.: Composition of intracellular flush solutions for hypothermic kidney storage. *Lancet* 1975; **1**: 220-223.
5. PLOEG RJ, VAN BOCKEL JH, IANGENDIJK PT.: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplant. The European Multicenter study group. *Lancet* 1992; **340**: 129-137.
6. WIEJNEN RM, BOOSTER MH, STUBENITSKY BM et al.: Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet* 1995; **345**: 1.067-1.070.
7. VALERO R, CABRER C, OPPENHEIMER F et al.: *Transpl Int* 2000; **13**: 303-310.
8. KOOSTRA G, KIEVIT JK, HIENEMAN E et al.: The non-heart-beating donor. *Br Med Bull* 1997; **53**: 844-853.
9. DAEMEN JW, OOMEN AP, JANSEN MA et al.: Glutathione S-transferase as predictor of functional outcome in transplantation of machine-preserved non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation* 1997; **29**: 1.378-1.380.
10. ALCBERRO J, ALCARAZ A, ÁLVAREZ-VIJANDE R et al.: Experimental kidney transplantation in pigs from non-heart-beating donors: evaluation of renal artery flow. *Transplant Proc* 1999; **31**: 2.348-2.349.
11. BALUPURI S, BUCKLEY P, MOHAMED M et al.: Assessment of non-heart-beating kidneys for viability on machine perfusion. *Clin Chem Lab Med* 2000; **38**: 1.103-1.106.
12. LUQUE, ÁLVAREZ-VIJANDE R, ALCARAZ A et al.: Experimental study of the cellular energy charge in kidney transplants with non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1999; **31**: 2.352-2.353.
13. HENE RJ, VAN DER GROND J, BOER WH et al.: Pre-transplantation assessment of renal viability with ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Kidney Int* 1994; **46**: 1.694-1.699.
14. LANGENDORFF O.: Untersuchungen am ukerlebenden Säugethieren. *Arch Ges Physiol* 1895; **61**: 291-332.
15. COYNE JA, RUDOLF LE, ALLPORT E et al.: Perfusion pressure and its relation to vascular resistance in isolated canine kidneys. In "Organ Perfusion and Preservation" (JC Norman ed). Appleton, Nueva York, 1968: 33-34.
16. BELZER FO, ASHBY BS, DUNPHY JE et al.: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; **2**: 536-539.

17. SOUTHARD JH, SENZIG KA, HOFFMANN RM et al.: Toxicity of oxygen to mitochondrial respiratory activity in hypothermically perfused canine kidneys. *Transplantation* 1980; **29** (6): 459-461.
18. BOOSTER MH, WIJNEN RMH, YIN M.: Enhanced resistance to the effects of normothermic ischemia in kidneys using pulsatile machine perfusion. *Transpl Proc* 1993; **25** (6): 3.006-3.011.
19. BOOSTER MH, YIN M, STUBENITSKI BM et al.: Beneficial effect of machine perfusion on the preservation of renal microcirculatory integrity in ischemically damaged kidneys. *Transpl Proc* 1993; **25** (6): 3.012-3.016.
20. LIGHT JA, KOWALSKI RN, GAGE F.: Immediate function and cost comparison between ice storage and pulsatile preservation in kidney recipients at one hospital. Comunicación al I International Meeting on Non-Heart - Beating Donor Kidney Transplant. Maastricht, abril 1995.
21. MATSUNO N, KOZAKI M, SAKURAI E et al.: Effect of combination in situ cooling and machine perfusion preservation on non-heart-beating donor kidney procurement. *Transpl Proc* 1993; **25** (1): 1.516-1.517.
22. KOZAKI K, UCHIYAMA M, NEMOTO T et al.: Usefulness of continuous hypothermic perfusion preservation for renal grafts from non-heart-beating donors with prolonged warm ischemia time. *Transplant Proc* 1997; **29**: 3.586-3.587.
23. KOYAMA H, CECKA JM, TERASACKI PI et al.: A comparison of cadaver kidney storage methods: pump perfusion and cold storage solutions. *Clin Transplantation* 1993; **7**: 199-205.
24. OPELZ G, WUJCIAK T for the Collaborative Transplant Study. Comparative Analysis of kidney preservation methods. *Transpl Proc* 1996; **28**: 87-90.
25. VAN DER VLIET JA, KIEVIT JK, HENE RJ et al.: Preservation of non-heart-beating donor kidneys: a clinical prospective randomised case-control study of machine perfusion versus cold storage. *Transpl Proc* 2001; **33**: 847.
26. BALUPURI S, STRONG A, HOERNICH N et al.: Machine perfusion for kidneys: how to do it at a minimal cost. *Transpl Int* 2001; **14**: 103-107.
27. VALERO R, CABRER C, OPPENHEIMER F et al.: Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transpl Int* 2000; **13**: 303-310.
28. DAEMEN JWHC, OOMEN APA, JANSSEN MA et al.: Glutathione S-transferase as predictor of functional outcome in transplantation of machine-preserved non-heart-beating donor kidneys. *Transplantation* 1997; **63**: 89-93.
29. MATSUNO N, MUTO S, UCHIYAMA M et al.: Beneficial effect of aspirin and protease inhibitor as graft conditioning using machine perfusion in warm ischemically injured kidneys. *Transpl Proc* 1997; **29**: 3.584-3.585.
30. SAUNDER A, DANIELEWICZ R, AMETANI M et al.: L-Arginine in five-day perfusion of canine kidneys. *Transpl Proc* 1993; **25**: 3.004-3.005.
31. CHINTALA MS, CHIU PJS, VEMULAPALLI S et al.: Inhibition of endothelial derived relaxing factor (EDRF) aggravates ischemic acute renal failure in anesthetized rats. *Arch Pharmacol* 1993; **348**: 305-310.
32. HANSEN TN, D'ALESSANDRO A, SOUTHARD JH et al.: Reduced renal vascular injury following warm ischemia and preservation by hypothermic machine perfusion. *Transpl Proc* 1997; **29**: 3.577-3.579.
33. RATNER LE, CISEK LJ, MOORE RG et al.: Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation* 1995; **60**: 1.047-1.049.
34. FINELLI FC, GÓNGORA E, SASAKI, TM et al.: A survey: the prevalence of laparoscopic donor nephrectomy at large U.S. Transplant centers. *Transplantation* 2000; **71**: 1.862-1.864.
35. JACOBS SC, CHO E, DUNKIN BJ et al.: Laparoscopic live donor nephrectomy: the University of Maryland 3-year experience. *J Urol* 2000; **164**: 1.494-1.499.
36. LEVENTHAL JR, DEEIK RK, JOEHL RJ et al.: Laparoscopic live donor nephrectomy--is it safe? *Transplantation* 2000 **70** (4): 602-606.
37. BROWN SL, BIEHL TR, RAWLINS MC et al.: Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison with the conventional open approach. *J Urol* 2001; **165**: 766-769.
38. SASAKI TM, FINELLI F, BUGARIN E et al.: Is laparoscopic donor nephrectomy the new criterion standard? *Arch Surg* 2000; **135** (8): 943-947.
39. WOLF JS, MERION RM, LEICHTMAN AB et al.: Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy. *Transplantation* 2001; **72**: 284-290.
40. STIFELMAN MD, HULL D, SOSA RE et al.: Hand assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparison with the open approach. *J Urol* 2001; **166**: 444-448.
41. CASTILLÓN VELA I, MARTÍNEZ A, VAPNEK E et al.: Prospective non randomized study comparing laparoscopic donor nephrectomy (LDN), minimally invasive open donor nephrectomy (MIODN) and open donor nephrectomy (ODN). *American Journal of Transplantation* 2001; **1** (Suppl 1): S262.
42. CASTILLÓN VELA I, NARAGHI R, ASAI P et al.: Minimally invasive open donor nephrectomy (MIODN). *American Journal of Transplantation* 2001; **1** (Suppl 1): S66.
43. MONTAÑÉS P, SÁNCHEZ E, TORRUBIA F.: Historia del trasplante renal. En: Complicaciones Quirúrgicas del Trasplante Renal. Edit. ENL. 2000: 25-28.
44. ROCHA JL.: Tesis Doctoral. Factores pronósticos en el trasplante renal. Universidad de Sevilla 1998.
45. CECKA JM, CHO YW, TERASAKI P et al.: Analyses of the UNOS scientific renal transplant registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992; **53**: 59-64.
46. DESCAMPS B.: New insights into immunologic selection of human cadaver renal allograft recipients based on immune response capacities. *Transplant Proc* 1978; **10**: 497-499.
47. GJERTSON D.: Center dependent transplantation factors: an analysis of renal allografts reported to the UNOS registry. En Terasaki PI Edit.: Clinical Transplant. UCLA tissue typing laboratory, Los Angeles 1993: 445-468.
48. CHO YW, CECKA JM.: Organ procurement organization and transplant center effects on cadaver renal transplant outcomes. En Terasaki PI (ED): Clinical Transplant. UCLA Tissue typing laboratory, Los Angeles 1996: 427-441.
49. CANDINAS D, SCHLUMPF R, RÖFHLIN MA.: Thirty two years of renal transplantation in Zurich. En Terasaki PI (ed). Clinical transplant UCLA Tissue Typing laboratory. Los Angeles 1996: 241-247.
50. TERASAKI PI, CECKA, GJERTSON DW.: Risk rate and long-term kidney transplant survival. En Terasaki PI (ED): Clinical Transplant 1996. Tissue typing laboratory. Los Angeles: 443-458.
51. OJO AD, MEIER-KRIESCHE HU, HAUSON JA et al.: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; **69**: 2.405-2.409.
52. DANOVIATCH GM.: Immunosuppressive medications for renal transplantation. A multiple choice question. *Kidney Int* 2001; **59**: 388-402.
53. PLOSKER GL, FOSTER RH.: Tacrolimus. *Drugs* 2000; **59**: 323-389.
54. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 296-303.

55. PASCUAL J, ORTUÑO J.: Nuevos tratamientos inmunodepresores de inducción en el trasplante renal. *Med Clin (Barc)* 2001; **117**: 147-157.
56. SAUNDERS RN, METCALFE MS, NICHOLSON ML.: Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 2001; **59**: 3-16.
57. MARGREITER R for the European tacrolimus vs ciclosporin microemulsion renal transplantation study group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; **359**: 741-746.
58. PASCUAL J, MARCÉN R, BURGOS FJ y cols.: One-center comparison between primary immunosuppression based on neoral ciclosporine and tacrolimus for renal transplantation. *Transplant Proc* 2002 (en prensa).
59. ASHAN N, JOHNSON C, GONWA T y cols.: Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus ciclosporine oral solution plus mycophenolate mofetil after cadaveric renal transplantation: results after 2 years. *Transplantation* 2001; **72**: 245-250.
60. FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, PASCUAL J, MARCÉN R y cols.: Retrasplante renal en enfermos tratados con ciclosporina. *Nefrología* 1999; **19**: 61-66.
61. PENN I.: Donor transmitted disease: cancer. *Transplant Proc* 1990; **23**: 2.629-2.631.
62. FERNÁNDEZ-LUCAS M, MATE SANZ R.: Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. Documento internacional de consenso. *Rev Esp Traspl* 1997; **6**: 8-16.
63. PENN I.: Malignancy in transplanted organs. *Transpl Int* 1993; **6**: 1-3.
64. The EBPG expert group on renal transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (Part I). Evaluation and selection of donors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15** (suppl 7): 39-51.
65. CHUI AKK, HERBERTT K, WANG LS et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999; **31**: 1.266-1.267.
66. KASISKE BL, RAMOS EL, GASTON RS et al.: The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Educational Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 1-34.
67. PENN I.: The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; **55**: 742-747.
68. The EBPG expert group on renal transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (Part I). Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15** (suppl 7): 1-38.
69. PENN I.: Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; **31**: 1.260-1.262.
70. FELIPE C, MARCÉN R, NAYA MT, MORENO R, OROFINO L, ORTUÑO J.: Neoplasias en insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1993; **13**: 30-36.
71. GÓMEZ V, BURGOS FJ, PASCUAL J y cols.: Prevalencia de neoplasias en el trasplante renal. *Arch Esp Urol* 1997; **50**: 267-273.
72. SHEIL AGR.: Patterns malignancies following renal transplantation. *Transplant Proc* 1999; **31**: 1.263-1.265.
73. HERMIDA JJ, MORENO J, BLÁZQUEZ J y cols.: Incidencia de neoplasias en pacientes con trasplante renal. ¿Está cambiando el patrón de neoplasias en estos pacientes?. *Arch Esp Urol* 1998; **51**: 683-691.
74. OPELZ G, HENDERSON R.: Incidence of nonHodking lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; **342**: 1.514-1.516.
75. BAVINCK JNB, HARDIE DR, GREEN A et al.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996; **61**: 715-721.
76. PENN I.: Cancer in ciclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transpl Proc* 1996; **28**: 876-878.
77. NEWSTEAD CG.: Lymphoproliferative disease post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 1.913-1.916.
78. SHEIL AGR, DISNEY APS, MATHEW TH et al.: Lymphoma incidence, ciclosporine, and the evolution and major impact of malignancy following transplantation. *Transplant Proc* 1997; **29**: 825-827.
79. PASCUAL J, TORRELO A, TERUEL JL et al.: Cutaneous T cell lymphomas after renal transplantation. *Transplantation* 1992; **53**: 1.143-1.145.
80. FRANCES C.: Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **13**: 2.768-2.773.
81. PEN I.: Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; **60**: 1.485-1.491.
82. MARCÉN R, PASCUAL J, SERRANO P et al.: Renal cell carcinoma of the native kidney in a female renal allograft patient without acquired cystic kidney disease. *Nephron* 1992; **61**: 238-239.
83. BUZZEO BD, HEISEY DM, MESSING EM: Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* 1997; **50**: 525-528.
84. KONETY BR, TEWARI A, HOWARD RJ et al.: Prostate cancer in the post-transplant population. *Urology* 1998; **52**: 428-432.
85. BRUNNER FP, LANDAIS P, SELWOOD NH: Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA Registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10** (suppl 1): 74-80.
86. WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L et al.: Colonorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; **112**: 594-642.
87. LEITCH AM, DODD GD, COSTANZA M et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; **47**: 150-153.
88. MAGANTO PAVÓN E: Historia del Trasplante Renal. Págs. 1-14. En M. González Martín y J. García Buitrón. *Trasplante Renal. Grupo Aula Médica S.A. Madrid* 2000.
89. COOPER DKC, TANIGUCHI S.: Historia del Xenotrasplante Clínico. Págs. 103-111. En Xenotrasplante. Arias M, Gómez-Fleitas M y De Francisco ALM. *Editorial Sandoz Pharma S.A.R. Barcelona* 1996.
90. MÁÑEZ R: Xenotrasplante de primate en humanos. Págs. 135-141. En Xenotrasplante. Arias M, Gómez-Fleitas M y De Francisco ALM. *Editorial Sandoz Pharma S.A.R. Barcelona* 1996.
91. COZZI E, WHITE DJG: The generation of transgenic as potencial organ donors for humans. *Nat Med* 1995; **57**: 363-370.
92. PATIENCE C, TAKEUCHI Y, WEIS RA: Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997; **3**: 282-286.

Dr. F.J. Burgos

C/ Doña Juana I de Castilla, 34-1º A
28027 Madrid

(Trabaja recibido el 19 septiembre de 2002)