

EL TRASPLANTE RENAL; UN CAMINO DESDE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA BIOÉTICA

EMILIO ROESSLER

INTRODUCCIÓN

El 23-12-1954 los Drs. Phillip Merrill, y John E. Murray realizan el primer trasplante (Tx) renal exitoso en el Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Se trataba de Hombre de 22 años quien ingresó con un Síndrome Urémico más Hipertensión Arterial e Insuficiencia Cardíaca CF 4. Radiológicamente sus riñones se veían atróficos. El paciente tenía un hermano gemelo univitelino y era la oportunidad para realizar un trasplante, con seguridad inmunológica usando a este como donante.

Previamente se hizo un Tx de piel, del donante sano a receptor enfermo, demostrándose la tolerancia inmunológica. Tx RI del Hno.

En 1967 los Drs J. Allende et al reportan el primer Tx Renal realizado el año 1966 en Chile, en el Hospital JJ Aguirre de la U de Chile. (Rev Med de Chile 1967; 95 (8): 467-474)

La noche 23 de julio 1968 se realizó el primer Tx renal en el Hospital del Salvador. El cirujano fue el Dr. Fernando Hidalgo y el nefrólogo el Dr. Eduardo Katz, empujado por la iniciativa y entusiasmo del Profesor Renato Gazmuri, (U de Chile) fundador de la Sociedad Chilena de Nefrología.

El trasplantado fue JMF, un joven de 17 portador de un "Glomerulonefritis Crónica. El trasplante fue un éxito inmunológico pero el paciente falleció a los tres meses por una grave infección pulmonar por gérmenes oportunistas.

Lo mismo ocurrió con los pacientes de J.J. Aguirre. En esa época manejábamos mal la inmunosupresión, excesiva y no teníamos laboratorio de histo compatibilidad.

El año 1975, teniendo ya un laboratorio de histocompatibilidad en el Instituto de Salud Pública y conociendo mejor como hacer una inmunosupresión segura, nuestro Hospital reinicia su programa de Tx el 24-7-1975. El donante fue su hermano, no gemelo pero si con una compatibilidad "Full House". El receptor, ERL, quien vive hasta el día de hoy con una VFG de 35 ml/min.

Veinte y un año después, 1966, nuestro grupo tenía ya 256 Tx con una sobrevida de pacientes a 10 años de 85 % en Tx donante vivo relacionado (Tx DVR) y 57 % con donante cadáver (DC).

La sobrevida del injerto a 8 años en DVR fue 100 % con una compatibilidad "full house" y 67 % en haplo idénticos. Para DC con ≤ 2 "mismatch" 72 % y con > 2 "mismatch" 68 %.

En 1984 introdujimos la Ciclosporina A como inmunosupresor, con un impacto favorable evidente en sobrevida del injerto a 1 y 5 años; 85 vs 58 % y 73 vs 50 %.

El 24-7-2018 nuestro grupo ha completado 1132 Tx con resultados similares.

En Clinica Alemana de Santiago, mi segundo lugar de trabajo, iniciamos los Tx el año 1987 y en la actualidad tenemos cerca de 100 Tx renales con una sobrevida global de pacientes de 85 % a 10 años.

¿A quienes trasplantamos?: A pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERC-T) que puedan tolerar la inmunosupresión sin riesgo de encendido de infecciones activas ni de neoplasias, que no tengan enfermedades renales reproducibles en forma agresiva, y que sus condiciones cardiovasculares y metabólicas lo permitan.

Los trasplantes en niños son exitosos con sobrevidas a 7 años de 90 % con DVR y 75 % con DC. En Chile la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría ha comunicado los resultados en nuestro País:

Sobrevida injerto a 10 años:

- Injerto DV 69 %
- Injerto DF 53 %

También se están trasplantando adultos mayores con mejores resultados que la hemodiálisis y pacientes portadores de VIH con resultados comparables a los de la población sin ese virus

Nuestras Trasplantadas se embarazan y hemos comunicado los resultados en 30 mujeres con 37 embarazos, llamando la atención el alto porcentaje de pre-eclampsia, 19 %.

La primera causa de enfermedad renal que trasplantamos es "Glomerulonefritis Crónica" (35 %) El resto está dado por Nefropatías Tubulo intersticiales, Riñones Poliquísticos, lupus y algunos diabéticos seleccionados. Debo destacar que un 32 % de nuestros trasplantados tiene una ERC-T de causa desconocida. Esto ocurre en todo el mundo y habla de lo insuficiente que es nuestra medicina preventiva renal que obviamente debiera iniciar con un diagnóstico precoz.

En la actualidad en Chile tenemos más de 8000 Tx Renales, siendo el 68 % de DC.

Los requisitos de un donante son:

- Información plena (DV)
- Certeza absoluta muerte cerebral en DC
- Respeto estricto a la autonomía (DV y DC)
- No Dañarlo: (DV)
 - Riñón sano, funcional y estructuralmente
 - Ausencia de enfermedad que pueda dañar su riñón
- Que no dañe al Receptor (DV y DC)
 - No Infecciones
 - No Neoplasias

¿Que significa un trasplante como alternativa a la diálisis?

- Mejoría Calidad de Vida
 - HDCr = VFG 18 ml/min
 - Anemia
 - Enfermedad ósea

- Nutrición
- Invasión de sus tiempos
- Rehabilitación laboral
- Mejoría tiempo sobrevida

Los trasplante no están libres de complicaciones como:

- Urológicas
- Cardiovasculares
- Inmunológicas
- Disfunción Renal
- Por la contención de la respuesta inmunológica

Complicaciones urológicas:

- Trombosis Vena o arteria Renal.
- Estenosis arteria Renal
- Linfocele
- Urinoma
- Sangrado
- Necrosis de uréter
- Estenosis de Ureter
- Fractura Renal

Complicaciones cardiovasculares:

son la primera causa de muerte con injerto funcionando (35 % de las muertes) superando las infecciones (18 %). Estos datos ilustran como la ERC es un factor de riesgo cardiovascular y la importancia de un tratamiento preventivo en el enfermo renal.

Dentro de las complicaciones inmunológicas están

- Rechazo Hiper Agudo que es humoral, mediado por anticuerpos
- Rechazo Agudo: habitualmente mediado por inmunidad celular pero puede ser humoral o mixto

Por que se pierden los injertos:

Algunos, menos del 10 % por rechazo agudo no controlable pero la mayoría por:

- Nefropatía Crónica del Injerto:
 - Rechazo humoral crónico
 - Sumatoria de rechazos celulares y sus secuelas
 - Reproducción de enfermedad del riñón nativo o glomerulopatía de novo
 - Otros factores:
 - Nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores como los anticalcineurinas (Ciclosporina y Tacrolimus)
 - HTA con nefroesclerosis

Complicaciones de la contención de la respuesta inmunológica con inmunosupresores:

- Infecciones
- Cánceres
- Metabólicas
- Nefrotoxicidad

Infecciones:

Bacterianas

Gérmens oportunisticos

TBC

CANCERES Y LINFOMAS:

En nuestra experiencia hemos tenido 3,1 % de neoplasias lo que significa una en cada 32 Pacientes trasplantados- Como ejemplo, en 384 trasplantado observamos:

Linfomas:	3
Ca Cérvico Uterino in Situ	2
Vagina	1
Vejiga	1
Boca	1
Leucemia Mieloide Aguda	1
Piel	1
Sarcoma de Kaposi	1
Tiroides	1
TOTAL	12

METABOLICAS

- Alza de Peso y Obesidad.
 - Esteroides.
- Diabetes mellitus.
 - Esteroides.
 - Anticalcineurínicos (tacrolimus).
 - Inhibidores mTOR.
 - Déficit de vitamina D.
- Arterioesclerosis.
 - Riesgo cardio-vascular aumentado.
 - Dislipidemia.
- Hipercalcemia – Hipofosfemia.
 - Híper PTH secundaria.
 - Empleo previo de cinacalcet.

CONTENCION DE LA RSPUESTA INMUNE

El sistema inmune evolucionó para discriminar entre *uno mismo* y el *no uno mismo*, y esta respuesta contra el *no uno mismo* consiste en la puesta en marcha de mecanismos de detección y respuesta mediada por efectores contra lo extraño. Estos mecanismos de defensa pueden ser de dos tipos:

- Innatos
- adaptativo.

La inmunidad innata está dada por, Complemento, Granulocitos, Monocitos /Macrófagos, Células “natural killer” (NK) , Mastocitos , Basófilos.

La inmunidad adaptativa es específica para y su principales efectores son:

- Linfocitos B
- Linfocitos T

La respuesta inmune a un aloinjerto requiere:

- Reconocimiento de antígenos extraños
- Activación de linfocitos específicos de antígeno
- Fase efectora del rechazo del injerto.

La principal barrera antigénica para un trasplante son las moléculas de HLA (Antígenos leucocitarios humanos) las que forman el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), son muy polimórficos y se heredan siguiendo las leyes de Mendel en forma dominante.

El grado de compatibilidad HLA donante receptor juega un papel muy importante en la tolerancia al injerto y por tanto en su supervivencia.

Además, hay otras moléculas que no HLA que actúan como antígenos materia de rechazo.

Hay dos tipos de moléculas de HLA: clase I y clase II.

Las citoquinas como el interferón- γ (IFN- γ) inducen, regulan positivamente y amplían la expresión de HLA, de modo que todas las células en un injerto pueden convertirse en blancos potenciales de la respuesta inmune.

Las células T del receptor pueden responder directamente a:

- a) Los péptidos del complejo de HLA, lo que les son presentados por las células presentadoras de antígeno (APC) del donante en el injerto (Vía directa)
- b) Los péptidos HLA del donante presentados en las propias APC del receptor (Vía indirecta)

Las células T CD4 (células T “Helper”) median el reconocimiento inicial de un aloinjerto y ayudan a amplificar y coordinar la respuesta inmune, incluyendo la ayuda a las células T CD8 (efectoras).

El reconocimiento de estos antígenos se produce mediante la unión de receptores en la superficie de las células T del **receptor** (TCR) al complejo péptido / MHC en las APC. Esto se denomina señal 1 y conduce a la activación de Calcineurinas entre otras y la activación de esta lleva a un aumento del calcio citosólico, permitiendo que defosforile el factor nuclear de las células T activadas (NFAT), permitiendo que NFAT se transloque desde el citoplasma al núcleo.

El NFAT se une a las secuencias reguladoras y aumenta la transcripción génica de varias citoquinas, incluyendo interleucina (IL) -2, un factor de crecimiento de células T, así como IL-4, IFN- γ y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) .

Además hay otra señal coestimuladora, señal 2, que se produce a través de moléculas accesorias. Esta señal 2 es esencial para la activación de las células T. La Interleukina 2, entre otras moléculas, es una potente señal estimuladora de linfocitos T, los que proliferan ampliamente ante un antígeno extraño, en estos casos los del injerto y a su vez activan linfocitos T CD4, los que conducen a

- Producción de citoquinas
- Reclutamiento de monocitos
- Proliferación de:
 - Linfocitos T CD8 CD8 causan la muerte celular en el injerto mediante la liberación de granzimas y perforina y un “*upregulation*” del ligando Fas en las células T que se unen a Fas (CD95) en las células “*target*” desencadenan la apoptosis.
 - Natural Killer
 - Linfocitos B productoras de anti cuerpos contra el injerto

El conocimiento de las bases moleculares del rechazo ha permitido el desarrollo de inmunosupresores, algunos anti mitóticos (Azathioprina y Micofenolato), otros anti calcineurínicos (Ciclosporin A y Tacrolimus), otros inhibidores del receptor mTOR (Sirolimus y everolimus) más una serie de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra algunos de los receptores de los linfocitos: OK T3 vs CD3, Basiliximab vs CD 25, Belatacept vs CD 28, Tofacitinib vs JAK 3 y alemtuzumab vs CD 52

BIOÉTICA Y TRASPLANTE

El trasplante abre una serie de interrogantes éticas para las cuales hay respuestas. Entre ellas:

- Desconectar un paciente en muerte cerebral, pero corazón latiendo
- Mutilar un vivo
- Asignación de órganos
- Comercio de órganos explícito o encubierto.
- Investigación en Trasplante

I.- MUERTE ENCEFÁLICA

Creemos que la Muerte Encefálica es un criterio de muerte por:

1. Se pierde la “organización integrada y unitaria del individuo” situación que ≈ al criterio de muerte.
2. Hay pérdida completa e irreversible de las funciones del cerebro y del tronco encefálico, con daño irreversible de:
 - Centro respiratorio
 - Tejido reticular troncal
3. Pérdida definitiva e irreversible de la capacidad de conciencia.
4. Luego no es posible percibir los contenidos de la conciencia en forma irrecuperable.

5. No habrá conciencia de si mismo, de su existencia, del medio ambiente ni su espíritu

La muerte encefálica es en todo similar a una decapitación, y puede ser considerada una decapitación funcional para cualquier análisis.

El Papa SS Juan Pablo II marcó un hito en la discusión de muerte encefálica vs muerte con criterios tradicionales, cuando en el Congreso Mundial de Trasplante en Roma 2000 dijo:

“La muerte de la persona, entendida en este sentido primario, es un acontecimiento que ninguna técnica científica o método empírico puede identificar directamente”

“Pero la experiencia humana enseña también que la muerte de una persona produce inevitablemente signos biológicos ciertos, que la medicina ha aprendido a reconocer cada vez con mayor precisión”

“El reciente criterio de certificación de la muerte antes mencionado, es decir, la cesación total e irreversible de toda actividad encefálica, si se aplica escrupulosamente, no parece en conflicto con los elementos esenciales de una correcta concepción antropológica.”

Creemos que el problema ético real es decir el grado de certeza médica de que empleen correctamente las técnicas diagnósticas, para poder afirmar que una persona está en muerte encefálica

ASIGNACION DE ORGANOS

En esta actividad están en juego los principios de Beneficencia y Justicia

¿Cómo asignar un bien muy escaso a una de 1700 personas que lo esperan?

Creemos que los criterios deben ser privilegiar al que más se beneficia y al que más está sufriendo:

- Agotamiento vascular sin posibilidad diálisis peritoneal
- Hipersensibilizados
- Quien tiene mayor tiempo en diálisis
- Complicaciones que diálisis no corrige y si el Tx.

Otro tema es plantear Tx con DC a receptores que no han iniciado diálisis. Al respecto mi respuesta es negativa por:

- Existiendo una enorme desproporción entre quienes estando en diálisis esperan un trasplante:
 - 1890 personas en espera y 150 Tx DC al 30-9-18.
 - Trasplante Pre Diálisis con riñones de Donantes Fallecidos:
 - Injusto
 - Atenta contra la Equidad
 - Maleficencia para quienes llevan años y años en espera

USO DE DONANTES VIVOS RELACIONADOS

Creemos que es lícito el uso de órganos de donantes vivos relacionados biológicamente y/o afectivamente por:

- Cuando un vivo dona hay Valores Superiores:
 - Altruismo
 - Amor
- Hay una suerte de sacrificio, aceptado por nuestra cultura, como ocurre con los héroes y mártires.
- Y, aunque hay algún grado de maleficencia con el donante, lo aceptamos
- Siempre que se respete su autonomía de decidir
- Y, que el potencial donante esté plenamente informado

Existiendo un efectivo consentimiento informado y, estando en juego valores superiores como altruismo y amor, una petición de donación de DVR debe ser respetada.

USO DE DONANTES VIVOS NO RELACIONADO Y REMUNERADOS :

Creemos que esa situación es absolutamente inaceptable desde un punto de vista moral por que:

- Si se vende es por hay necesidades materiales que sobrepasan la libertad de decidir
- La mayoría de los donantes pagados son ignorantes y no dimensionan que significa una donación
- Después del pago seguirán siendo igualmente pobres
- Siempre serán los pobres quienes donen, no lo contrario
- Quien vende está empujado por la miseria, luego **decisión no sea libre**.
- El receptor está sacando ventajas de la miseria de otro
- Es una forma de explotación humana y perpetúa la miseria

Y finalmente:

“ Y si bien no es papel de los médicos solucionar la miseria, al menos no debemos ejecutar acciones que la perpetúen ”