

Trasplante renal

Rafael Valdez*

RESUMEN. El trasplante renal constituye la terapia de elección en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. El éxito del trasplante, generalmente es resultado del trabajo multidisciplinario de un equipo de médicos, enfermeras, trabajadoras sociales y psicólogas. El conocimiento cada vez más amplio de la inmunología, la mejoría en las técnicas quirúrgicas, el uso de mejores fármacos inmunosupresores y los cuidados en el seguimiento post-trasplante, han permitido reducir la incidencia de pérdida de injerto y mejorado la calidad de vida de los pacientes luego del trasplante renal. A continuación, describiremos las bases generales de la inmunología del trasplante, los tipos de trasplantes, los criterios de selección de donador y receptor renal, los fármacos actualmente utilizados y el seguimiento de un paciente con injerto renal.

Palabras clave: Trasplante renal.

ABSTRACT. The kidney transplant is the therapy of choice for the majority of the patients with chronic terminal kidney insufficiency. The success of transplant, is from the multidisciplinary work of a team of doctors, nurses, social workers and psychologists. The knowledge of the immunology, the improvement in the surgical techniques, the use better immunosuppressive treatment and the cares in the post-transplants, have allowed to reduce the incidence of loss of graft and improved the quality of life of the patients after the renal transplant. Next, we will describe the general bases of the immunology of the transplant, the types of transplants, the criteria of selection of donor and renal receiver, the drug presently used and the monitoring of a patient with renal graft.

Key words: Renal transplantation.

Introducción

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal debido a su clara ventaja con otras formas de terapia sustitutiva, tanto en la calidad de vida como en la reinstalación a la vida productiva de los pacientes.¹ La historia del trasplante renal se remonta a principios del siglo XX cuando luego de múltiples intentos experimentales en animales, Medawar en 1940 expuso su hipótesis según la cual el resultado de un trasplante de tejido o de órgano depende del fe-

nómeno inmunitario, es decir, de una reacción biológica que se caracteriza por la presencia de un antígeno capaz de provocar en el organismo la aparición de un anticuerpo. Esta hipótesis quedó plenamente demostrada cuando en 1954 el Dr. J.E. Murray (Nobel de Medicina en 1990) realizó el primer trasplante renal exitoso en una pareja de gemelos monocigóticos en la ciudad de Boston, Massachusetts. Los avances quirúrgicos y médicos, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores hacen posible en muchos centros llevar a cabo el trasplante renal de forma exitosa mediante el trabajo multidisciplinario de médicos, investigadores, enfermeras y pacientes.

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Dirección para correspondencia:
Rafael Valdez
E-mail: rafavaldez@gmail.com

Recibido: 17-09-08
Aceptado con modificaciones: 26-09-08

Tipos de trasplantes

Dependiendo del origen del injerto, los trasplantes pueden ser clasificados en: 1) Autoinjertos: cuando se trasplantan tejidos de un individuo en sí mismo, 2) Isoinjertos: cuando el trasplante se realiza entre individuos genéticamente idénticos; 3) Aloinjertos: el trasplante de tejidos se realiza entre individuos de la mis-

ma especie y 4) Xenoinjertos: cuando el trasplante de órganos se da entre individuos de distinta especie.

De forma específica, la **clasificación del trasplante renal** se da de acuerdo al tipo de donador renal: 1) Trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR): existe un lazo de consanguinidad, por ejemplo: hermano a hermano o padre a hijo, etc.; 2) Trasplante renal de donador cadáverico (TRDC): cuando el donador constituye un paciente con muerte cerebral (también conocido como donador fallecido) y 3) Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER): en estos casos no existe un lazo de consanguinidad, pero sí un compromiso emocional de llevar a cabo la donación; por ejemplo, los trasplantes entre esposos. En este apartado también se encuentran los trasplantes entre amistades que de forma altruista y legal (mediante una carta notarial) deciden donar alguno de sus tejidos a un paciente en particular.

Inmunobiología del trasplante

A principios del siglo XX el ganador del premio Nobel Karl Landstainer, descubridor de los grupos sanguíneos, sugirió la posible existencia de antígenos tisulares responsables del rechazo a órganos transplantados. Fue en 1936 que Peter Gorer descubrió el complejo mayor de histocompatibilidad murino (CMH), lo cual permitió a Medawar, en la década de los 40, sugerir la participación

de éste en el rechazo a injertos. En 1958, Jean Dausset describió el complejo mayor de histocompatibilidad, el cual actualmente se denomina HLA (Human Leucocyte Antigens), el cual está formado por un grupo de proteínas cuyo loci se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. Las variantes alélicas de éstos loci codifican para el HLA proteínas que se expresan en la membrana celular² y cuya función principal es presentar antígenos (péptidos) a los linfocitos T (*Figura 1*).

La fisiología de la respuesta inmune^{3,4} implica una serie de pasos bien establecidos. En el caso del trasplante, la fisiopatología del rechazo del injerto ha permitido extender el conocimiento y actualmente se reconocen tres señales⁵ que influyen en el rechazo al injerto (*Figura 2*). La **primera señal** la constituye la presentación que la célula presentadora de antígeno (macrófago, células dendríticas, células de Langerhans) hace del antígeno extraño al linfocito T por medio del HLA. La interacción de la célula presentadora de antígeno con el linfocito T es por medio del receptor CD3; tal interacción activa vía intracelulares dependientes de cinasas y calcineurina que desfosforilan al factor nuclear de las células T, lo que permite su entrada al núcleo y su posterior unión a sitios promotores en el DNA donde incrementará la transcripción de citocinas proinflamatorias, particularmente interleucina 2 (IL2). La **segunda señal** lo constituye la participación de moléculas coestimuladoras, proteínas de membrana que interactúan entre el linfocito T y la

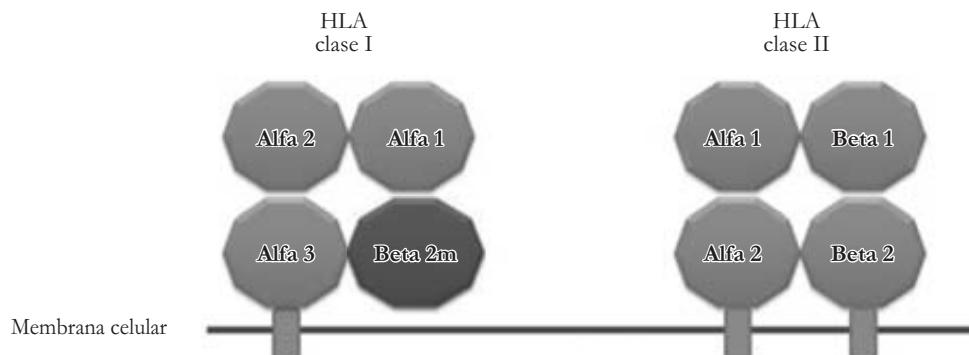


Figura 1. Visión esquemática de las moléculas de HLA clase I y II en una membrana celular. La molécula clase I tiene una cadena alfa que se inserta a través de la bicapa lipídica de la membrana celular y tiene tres dominios unidos por puentes disulfuro; la beta-2 microglobulina está unida a la cadena alfa por enlaces no covalentes y no está insertada a la membrana. La molécula clase II, está formada por dos cadenas, una alfa y una beta, cada una de ellas formada por dos dominios. Cada cadena se encuentra insertada a la membrana celular. Las moléculas clase I y II son proteínas que se encuentran en las células presentadoras de antígenos y se encargan de presentar los antígenos a los linfocitos T.

célula presentadora de antígeno, y cuyo resultado incrementa y potencializa las vías intracelulares de activación de cinasas y calcineurinas, lo que a su vez favorecerá una mayor transcripción de IL2. Finalmente, la **tercera señal** la constituye la unión de la IL2 con su receptor de membrana CD25 con la consecuente activación de vías intracelulares dependientes de JAK y fosfatilinositol que mediante la vía mTOR incrementará el ciclo celular dependiente de ciclinas y con ello la replicación de linfocitos T y la respuesta inmunológica.

Tipos de rechazo

El rechazo al trasplante renal es reconocido mediante la obtención de tejido renal por medio de una biopsia

renal percutánea. El tejido es entonces procesado y analizado por un nefropatólogo que nos indicará la presencia de algún tipo de rechazo; éstos actualmente son reconocidos mediante la **clasificación de Banff** (*Cuadro I*). Esta clasificación surge a principios de los años noventa, luego de un consenso realizado por expertos en el tema, en la ciudad canadiense de Banff.⁶ En ésta podemos observar distintos tipos de rechazos. Sin embargo, con fines académicos los rechazos se pueden clasificar de acuerdo al tiempo de presentación y de acuerdo al tipo inmunológico. En lo que respecta al tiempo de presentación, un rechazo puede ser: hiperagudo, agudo o crónico; de acuerdo al tipo inmunológico puede ser: humoral o celular. Como lo muestra la clasificación de Banff, en un mismo paciente puede haber un rechazo agudo y crónico o

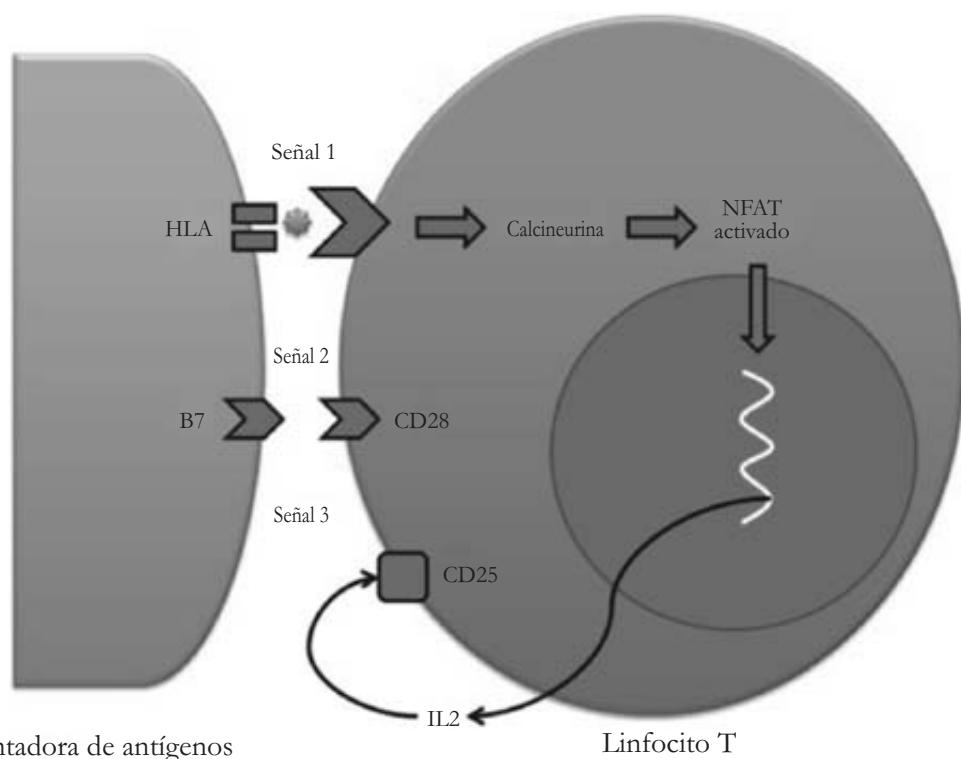


Figura 2. La respuesta inmunológica de un rechazo puede dividirse en tres señales de activación del linfocito T. Señal 1: es una señal dependiente de calcio inducida por la estimulación del receptor de células T con el HLA, produce la activación de la calcineurina (proceso que puede ser inhibido por la calcineurina y tacrolimus). La calcineurina desfosforila al factor nuclear de las células T activadas (NFAT), lo que permite su entrada en el núcleo y su posterior unión al promotor de la interleucina 2 (los glucocorticoides inhiben esta activación). La señal 2 corresponde a moléculas coestimuladoras, como por ejemplo la unión entre CD28 del linfocito T y el B7 de la célula presentadora de antígenos, necesarias para una adecuada transcripción de la IL2 (Belatacept es un fármaco inhibidor de esta señal y que potencialmente puede inducir tolerancia). Señal 3: corresponde a la estimulación del receptor de IL2 de forma autocrina o paracrina y en consecuencia la activación de la proliferación clonal de los linfocitos T (Daclizumab o basiliximab pueden inhibir al receptor de IL2).

humoral y celular. Basado en lo anterior, el manejo de un rechazo deberá individualizarse a cada paciente, de acuerdo a su historia clínica y evolución.

Selección del donador

La selección de un donador renal constituye un camino protocolizado en la mayoría de los centros. Se basa en dos principios fundamentales 1) *Primum non cere*; esto aplicado al donador significa que el acto de la donación no constituye un riesgo para él a corto y largo plazo y 2) La elección del donador va directamente relacionada con la mejor compatibilidad inmunológica con el receptor renal.

El **primer principio** se cumple, con la exclusión de los donantes que presenten cualquier enfermedad reconocida que impacte la función renal (diabetes, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, obesidad, etc.); por otro, lado se consideran criterios de exclusión si el donante padece de alguna enfermedad psiquiátrica no controlada o si presenta una infección por el virus de inmunodeficiencia humana, o de la hepatitis B o C. Finalmente, dependiendo de la legislación se recomienda que un paciente donador sea mayor de 18 y menor de 65 años.

El **segundo principio** para la selección de un donador tiene que ver con la compatibilidad inmunológica con el receptor. Una de las características más sobresalientes del HLA es su extremado polimorfismo; hasta el momento se han descrito 29 antígenos HLA-A, 56 HLA-B, 10 HLA-C, 20 HLA-DR, 9 HLA DQ y 6 HLA-DP. Debido a que el hombre es un animal diploide con el número de antígenos men-

cionados son posibles 4.685.702.175.000 combinaciones, por lo que la posibilidad de encontrar dos individuos no emparentados con antígenos HLA idénticos es muy remota. Múltiples estudios han demostrado que a mayor número de antígenos compartidos habrá una mejor sobrevida del injerto, así como una menor dosis de fármacos inmunosupresores, con la ventaja clínica que esto implica y menores efectos secundarios. Por lo anterior, siempre se considera como al mejor donador aquel que comparte el mayor número de antígenos HLA con el receptor. Sin embargo, no todos los pacientes cuentan con un donador renal con HLA compatible, por lo que este criterio no aplicará para pacientes que reciben un trasplante renal de donador cadavérico o de donador vivo emocionalmente relacionado.

De forma general, el **protocolo de selección de un donador** lo forman tres pasos fundamentales. En **primer lugar**, el donador deberá ser del mismo tipo sanguíneo respecto al donador, salvo el caso de los donadores universales (grupo sanguíneo «O» RH negativo). En **segundo lugar** se deberán realizar pruebas cruzadas en búsqueda de anticuerpos preformados contra los glóbulos rojos del donador. Esta es una prueba relativamente rápida y sencilla de realizar y que habitualmente se lleva a cabo antes de cualquier transfusión sanguínea. Y en **tercer lugar**, a partir de los estudios de Terasaki en los años 70⁷ muchos centros llevan a cabo la búsqueda intencionada de anticuerpos preformados contra el HLA del donador. Esta prueba actualmente se denomina panel reactivo de anticuerpos (PRA) y consiste en cuantificar en la sangre del receptor los

Cuadro I. Clasificación de Banff.

1. Normal
2. Rechazo mediado por anticuerpos
3. Cambios limítrofes: sospecha de rechazo agudo
4. Rechazo agudo activo:
 - Tipo 1 Tubulitis moderada a grave
 - Tipo 2 Arteritis de la íntima leve, moderada o grave
 - Tipo 3 Arteritis transmural y necrosis de las células del músculo liso
5. Esclerosis crónica/ nefropatía crónica del injerto:
 - Leve: Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve
 - Moderada: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada
 - Grave: Fibrosis intersticial y atrofia tubular grave

Adaptada de Racusen LC y cols: The Banff 97 Working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55: 713-723.

anticuerpos contra el HLA clase I y II del donador, y cuyo resultado se expresa en porcentaje. Actualmente se considera que un receptor está altamente sensibilizado contra el donador cuando la cifra de anticuerpos contra HLA rebasa un 20%. Con lo anterior, se recomienda la búsqueda de otro donador ya que la posibilidad de desarrollar rechazo es alta. Como alternativa, en los pacientes altamente sensibilizados se recomienda iniciar un proceso de desensibilización contra el donador cuyos resultados son aún poco claros y en extremo costosos.

Selección del receptor

Por principio, todo paciente con insuficiencia renal es candidato a recibir un trasplante. Sin embargo, en la práctica diaria esto se vuelve una tarea difícil de cumplir. Aunque la edad no se considera un factor limitante, todo paciente mayor de 65 años deberá ser adecuadamente considerado antes de someterse a un trasplante renal, debido fundamentalmente a la función cardiovascular y el riesgo a desarrollar cardiopatía isquémica aguda. Por otro lado, existe una serie de criterios de exclusión, los

cuales frecuentemente son puestos a debate en foros de interés. Sin embargo, actualmente se reconoce como contraindicación absoluta para recibir un trasplante renal: 1) tener una expectativa de vida menor a un año, 2) tener una neoplasia maligna metastásica, 3) presentar una infección aguda o crónica no controlada, 3) padecer una enfermedad psiquiátrica no controlada, 4) la farmacodependencia y 5) la incompatibilidad inmunológica (incompatibilidad de grupo y prueba cruzada positiva).

El **protocolo de selección de un receptor** habitualmente se lleva a cabo de forma paralela a su donador (en el caso de tener un donador vivo). Además de la ya descrita evaluación inmunológica, un potencial receptor deberá ser evaluado por un grupo multidisciplinario de especialistas con la intención de descartar una infección crónica que pudiera activarse con la inmunosupresión (por ejemplo, tuberculosis o virus de hepatitis); también se evalúa mediante un perfil psicológico la potencial adherencia terapéutica que tendría, en caso de recibir un trasplante renal y, finalmente, en caso de que lo amerite se descartará la presencia de enfermedad coronaria que pudiera retrasar el protocolo de trasplante renal.

Cuadro II. Fármacos utilizados en la inmunosupresión de mantenimiento.

Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Glucocorticoides	Bloquean la síntesis de numerosas citocinas, como la IL2.	Intolerancia a la glucosa, hipertensión, hiperlipidemia, osteoporosis, miopatía, alteraciones estéticas e inhibición del crecimiento en niños
Ciclosporina	Inhibe la calcineurina: Inhibe la síntesis de IL2 y otras moléculas necesarias para la activación de la célula T	Nefrotoxicidad aguda y crónica, hiperlipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa y alteraciones estéticas
Tacrolimus	Inhibe a la FKBP, similar a la calcineurina	Diabetes mellitus y similares a ciclosporina
Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas, por lo que inhibe la proliferación clonal del linfocito T	Depresión de la médula ósea, pancreatitis y hepatitis.
Micofenolato de mofetilo	Inhibe la síntesis de novo de purina, de forma relativamente selectiva al linfocito	Supresión medular ósea e intolerancia gastrointestinal
Sirolimus	Inhibe el complejo mTOR que participa en la proliferación de linfocitos en respuesta a citocinas	Supresión medular ósea, hiperlipidemia y neumonitis intersticial

Procedimiento quirúrgico

La técnica del trasplante renal ha sufrido cambios a lo largo del tiempo. La colocación del injerto es habitualmente en la cavidad peritoneal y de forma extraperitoneal; con esto se evita llevar a cabo la nefrectomía de los riñones nativos, una duda que frecuentemente tienen los pacientes que recibirán un riñón. Actualmente se reconocen dos tiempos quirúrgicos: el primero llamado vascular y el segundo denominado urológico. El **tiempo vascular** consiste en la anastomosis vascular, habitualmente término-lateral de los vasos del donador con la arteria y vena iliaca común o iliaca externa en el caso de los adultos o con la aorta y cava en los niños. Las anastomosis término-terminal técnicamente son difíciles de realizar y tienen una alta probabilidad de sufrir trombosis, por lo que actualmente son pocos los centros que la llevan a cabo. El **tiempo urológico** consiste en la anastomosis del uretero con la pared de la vejiga del receptor mediante una técnica de antirreflujo o directamente al uréter del receptor; esta última de mayor dificultad técnica ya que requiere la nefrectomía ipsilateral.

Fármacos inmunosupresores

A principio de los 80 se desarrolló la ciclosporina, el primer medicamento inmunosupresor efectivo ya que permitió un incremento significativo en la sobrevida del injerto al reducir la incidencia de rechazos

agudos. Actualmente, la inmunosupresión se divide en dos grandes grupos: fármacos de inducción y fármacos de mantenimiento.⁸ Los fármacos de inducción, como su nombre lo indica, son utilizados previo al trasplante y su objetivo se centra en reducir la tasa de rechazo agudo humorar o celular. En tanto, los fármacos de mantenimiento son utilizados en forma de esquemas dobles o triples con la intención de bloquear todas las señales de respuesta inmunológica y reducir también el desarrollo de rechazos agudos y crónicos (*Cuadro II*).

Vigilancia postoperatoria

La vigilancia postoperatoria consiste en la búsqueda intencional de complicaciones postrasplante.⁹ De acuerdo al tiempo de evolución, la vigilancia postoperatoria se divide en tres fases: La primera es la vigilancia postoperatoria inmediata. La segunda se inicia con el egreso hospitalario del paciente y durante los primeros tres meses de la cirugía; y finalmente la tercera corresponde a la vigilancia que se hará a lo largo de la vida del paciente en la consulta externa. Un resumen de las acciones a seguir en cada una de las fases se observa en el *cuadro III*.

Perspectivas

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es hoy en día un problema de salud pública mundial. El incremento de las enfermedades causantes de IRCT no

Cuadro III. Evaluación y seguimiento postrasplante.

Periodo postrasplante	Evaluación
Postoperatorio inmediato	1. Disfunción aguda del injerto secundario principalmente a hipovolemia, hipotensión, trombosis de los vasos renales, rechazo agudo y obstrucción o fuga del meato urinario.
Primeros tres meses del trasplante	1. Disfunción aguda del injerto secundario principalmente a rechazo agudo, toxicidad por inhibidores de calcineurina, recurrencia de la enfermedad primaria, estenosis de la arteria renal y linfocele. 2. Infecciones asociadas a inmunosupresión, principalmente infecciones del tracto urinario y gastrointestinal.
Periodo postrasplante tardío	1. Disfunción aguda del injerto secundario a rechazo agudo, toxicidad por inhibidores de calcineurina, recurrencia de la enfermedad primaria y estenosis de la arteria renal. 2. Nefropatía crónica del injerto.

parece disminuir, por lo que el incremento de la lista de pacientes en espera de un trasplante renal es una realidad. Esta situación obliga a desarrollar cuatro medidas importantes. La primera tiene que ver con la prevención primaria de las enfermedades causantes de IRCT. La segunda tiene relación directa con la promoción activa en pro de la donación altruista, educando y concientizando a la población. La tercera con el desarrollo de sistemas de captación de órganos. En el caso de donadores fallecidos, México carece de una infraestructura eficaz que tenga la capaci-

dad de llevar a cabo un adecuado aprovechamiento de sus órganos y tejidos. Finalmente, la cuarta medida tiene que ver directamente con la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que optimicen la farmacopea y reduzcan los efectos secundarios a los mismos. Actualmente, el desarrollo de fármacos que promuevan la tolerancia inmunológica es una realidad,¹⁰ por lo que pronto se vislumbran mejores fármacos que al inducir la tolerancia al injerto evite el uso de los esquemas farmacológicos y con ello la toxicidad y efectos secundarios conocidos.

Bibliografía

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
2. Klein J, Sato A. The HLA System: First of Two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 702.
3. Delves PJ, Roitt IM. The Immune System: First of Two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37.
4. Delves PJ, Roitt IM. The immune system: Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108.
5. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol* 2008; 159: 122-134.
6. Lorraine C et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
7. Dilioglou S, Cruse JM, Lewis RE. High panel reactive antibody against cross-reactive group antigens as a contraindication to renal allotransplantation. *Experimental and Molecular Pathology* 2001; 71: 73-78.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
9. Ibrahim HN, Kasiske B. The evaluation of kidney transplant candidates. In The Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. 2007.
10. Valujskikh A, Li XC. Frontiers in nephrology: T cell memory as a barrier to transplant tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2252-2261. Epub 2007 Jul 18.