

TRANSPLANTES. BREVES CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Hace 55 años, concretamente el 23 de diciembre de 1954 se realizó el primer trasplante renal entre dos gemelos idénticos, esto es, homocigóticos. La operación, dirigida por [John Merrill](#), [Joseph Murray](#) y [Hartwell Harrison](#), se llevó a cabo en el [Peter Bent Brigham Hospital](#), en *Boston*. Aun cuando la intervención quirúrgica propiamente dicha se consideró un éxito, ya que el riñón transplantado comenzó a funcionar correctamente, el receptor sufrió posteriormente una nefrectomía bilateral para controlar su hipertensión. Este primer trasplante, considerado un éxito quirúrgico, aun cuando se deba valorar como un fracaso clínico, ya que condujo al fallecimiento del paciente poco tiempo después, generó una gran expectación, no solo en el ámbito sanitario, sino también en los medios de comunicación.

Este trasplante entre gemelos ocurrió medio siglo más tarde de los experimentos de [Emerich Ullmann](#), llevados a cabo en Viena en 1902, en los que realizó trasplantes renales entre perros.

Cuatro años después, en 1906, [Mathieu Jaboulay](#), profesor de cirugía en *Lyon*, Francia, llevó a cabo un experimento, en el cual conectó los vasos sanguíneos renales de una oveja y un riñón de cerdo a los vasos braquiales de dos pacientes con enfermedad renal terminal. Ninguno de los dos riñones funcionó. Pero éstos se pueden considerar como los primeros xenotransplantes (trasplantes de órganos entre especies distintas).

Las técnicas empleadas para juntar vasos sanguíneos (anastomosis vascular), fue desarrollada por [Alexis Carrel](#), quien se formó con *Mathieu Jaboulay*, en *Lyon*. Y esta técnica para la anastomosis de los vasos sanguíneos es exactamente la misma que sigue usándose hoy día en los distintos trasplantes de órganos.

Alexis Carrel se trasladó a Estados Unidos, primero a *Chicago*, donde trabajó conjuntamente con *Charles Guthrie*, en el estudio de órganos artificiales, e incluso en el trasplante de miembros.

Carrel se instaló más tarde en *New York*, continuando sus investigaciones sobre trasplantes, hasta el comienzo de la Primera Guerra Mundial. En una conferencia en 1914 afirmaba que “los problemas técnicos de los trasplantes de órganos estaban prácticamente resueltos, Para su aplicación clínica era necesario desarrollar métodos que evitasen el rechazo del órgano transplantado”.

De regreso a Francia, los años finales de su vida estuvieron manchados por la defensa de las teorías eugenésicas promovidas por el Nacional-socialismo. Su muerte de un ataque cardíaco muy poco tiempo después de terminada la Segunda Guerra Mundial, impidió que fuese juzgado por colaboracionista.

Durante el período de entreguerras (1919–1939), aun cuando se llevaron a cabo algunos experimentos, apenas sí hubo avances científicos en este campo. Por ejemplo, el soviético *Yu Yu Voronov*, transplantó riñones de cadáveres a seis pacientes humanos, si bien todas las intervenciones fracasaron.

La era moderna del transplante de órganos comenzó en París y Boston, tras la Segunda Guerra Mundial. Uno de los hitos más sobresalientes de esta primera época fueron la serie de transplantes de riñones de cadáveres que llevó a cabo [David Hume](#), en el *Peter Bent Brigham Hospital*, en *Boston*. A pesar de que no se aplicaba ningún tipo de inmunosupresión, algunos riñones funcionaban durante días, semanas; e incluso en un caso, durante varios meses. Probablemente, la uremia de los pacientes receptores ejercía un efecto inmunosupresor a corto plazo.

Estimulados por estos primeros intentos, en 1954 se realizó el primer transplante entre humanos. Como ya se ha escrito antes, éste se realizó entre gemelos idénticos desde un punto de vista genético (homocigóticos). La posibilidad de que el fallo renal pudiera solucionarse mediante transplante, si se lograba una adecuada inmunosupresión del paciente receptor, focalizó las investigaciones hacia el aspecto estrictamente farmacológico. La irradiación extensa para procurar un efecto inmunosupresor se había demostrado dañina, porque producía una aplasia medular que conducía al paciente a graves infecciones, casi siempre mortales. La inmunosupresión debía lograrse, pues, por medios farmacológicos.

[Gertrude Elion](#) y [George Hitchings](#), trabajando en la Fundación *Burroughs Wellcome*, en Londres, habían desarrollado en el año 1950 un medicamento anticanceroso, 6–mercaptopurina. [Robert Schwartz](#) y [William Dameshek](#), en Boston, demostraron que la 6–mercaptopurina tenía la capacidad de suprimir la respuesta inmune a proteínas extrañas del conejo, prolongando la supervivencia de los aloinjertos de piel. Tras estos primeros hallazgos, [Roy Calne](#) (en Gran Bretaña), [Charles Zukoski](#) y *David Hume* (en *Richmond, Virginia*, Estados Unidos) mostraron que la 6–mercaptopurina prolongaba la supervivencia de los transplantes renales que se realizaban en perros.

Un análogo de la 6–mercaptopurina, menos tóxico, se sintetizó en 1957. Se trataba de la Azatioprina (Imurel®)..

Los corticosteroides eran prescritos, normalmente a dosis elevadas, por sus efectos inmunosupresores. La introducción de la Azatioprina permitió reducir las dosis de corticosteroides, y con ello toda la pléyade de efectos adversos que les son característicos.

Posteriormente, las globulinas (inmunoglobulinas) antilinfocíticas fueron introducidas en terapéutica. En un principio se usaban para tratar los cuadros de rechazo agudo refractarios al tratamiento con corticosteroides. Pero, poco tiempo después, se incluyeron en los protocolos de inducción en los transplantes de órganos.

En aquellos años se consideraba, tal vez con el excesivo optimismo que acompaña a cualquier avance técnico, que los trasplantes terminarían prácticamente con la diálisis como tratamiento de la enfermedad renal terminal.

La que podríamos denominar “época dorada de la Azatioprina” se prolongó hasta comienzos de la década de 1980, cuando comenzaron a extenderse los trasplantes de otros órganos (corazón, hígado y páncreas, fundamentalmente).

Sin embargo, durante los primeros años, los trasplantes renales tenían una mortalidad elevada: alrededor de un 40% al cabo de 1 año tras el trasplante. Cuando se pudieron administrar dosis más bajas de corticosteroides, la supervivencia a un año mejoró, consiguiéndose índices de casi un 90%, a finales de la década de 1970. Sin embargo, la supervivencia no iba más allá del 60% al cabo de un lustro.

A finales de la década de 1980, se introdujo en terapéutica la Ciclosporina (un inhibidor de la calcineurina), medicamento que mejoró espectacularmente la supervivencia de los trasplantes renales; y todavía más en los trasplantes cardíacos y hepáticos.

En la última década del siglo pasado (XX), aparecieron otros importantes medicamentos inmunosupresores: Tacrolimus, Micofenolato de mofetilo y Sirolimus (en un principio denominado Rapamicina).

El primer anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos T (Muromonab, OKT3) se introdujo en terapéutica a comienzos de la década de 1980. Desde entonces se han desarrollado otros anticuerpos monoclonales, pero solo aquellos dirigidos contra el receptor para la interleucina-2, son ampliamente prescritos.

Los avances en farmacoterapia inmunosupresora han convertido a los trasplantes en una práctica clínica casi rutinaria. Sin embargo, muchos problemas continúan sin resolverse: la inesperada pérdida de órganos transplantados después de haber funcionado correctamente durante bastante tiempo; las complicaciones asociadas con los medicamentos inmunosupresores, tales como los efectos nefrotóxicos, hipertensión, hiperlipidemias y diabetes; así como la mayor incidencia de cáncer asociada con el tratamiento inmunosupresor a largo término.

Por otra parte, el desajuste entre la demanda de órganos para trasplante y la disponibilidad de los mismos, plantea dilemas éticos y legales de difícil solución.

El desarrollo de los trasplantes de órganos ha contribuido a desentrañar la función primordial al denominado “complejo mayor de histocompatibilidad” (MHC, de su acrónimo en inglés); además de ayudar a desentrañar la respuesta inmune celular.

¿Qué nos deparará el futuro en este campo de la medicina y la farmacología?. Posiblemente, el desarrollo de los xenotrasplantes (trasplantes de órganos entre especies distintas), el desarrollo de tejidos en cultivo para su trasplante; además de la mejora de la farmacoterapia, haciendo que sea más eficaz e inocua.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza