

TEMA 34.- TRASPLANTE DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS.

Manuel Abradelo – Servicio de cirugía general y digestiva C.

- Definición e historia
- Trasplante
- Donación
- Inmunología: inmunosupresión y rechazo
- Trasplante de órganos más comunes: resultados y complicaciones.
- Retos actuales del trasplante

Historia

No ha habido un desarrollo paralelo de la cirugía y el trasplante.

Sir Peter Brian Medawar es premio nobel de 1960, pionero en la investigación del rechazo y sus consecuencias.

El primer trasplante de órgano sólido (riñón) lo hizo Joseph Murray, premio Nobel 1990, entre dos gemelos homocigotos.

En 1970 se descubre la ciclosporina, un producto fúngico, que a Sir Roy Calne le valió el premio Nobel.

Indicación de trasplante

Disfunción terminal e irreversible de la función de un órgano, cuya sustitución resulta en una mejoría de la calidad de vida y en la supervivencia del paciente.

Contraindicaciones de trasplante

- **Absolutas:** Cáncer en actividad¹, infección activa, elevado riesgo quirúrgico, expectativa de vida <2 años, psicopatía grave y crónica no controlada.
- **Relativas:** edad >75, cáncer previo dentro del tiempo de remisión, enfermedad vascular avanzada, drogadicción o etilismo (se pide que no haya bebido 6 meses), incumplimiento terapéutico, alto riesgo de recidiva de pérdida de injerto, comorbilidades asociadas y retraso mental grave.

Trasplante de tejidos

La más común es la transfusión de sangre. Otras: tejido osteotendinoso, córneas, piel, válvulas, segmentos vasculares, membrana amniótica y cultivos celulares.

Trasplante de órganos

Riñón, pulmón, corazón, hígado...

¹ Consideración especial para el hepaticarcinoma.

Donación de órganos: Tipos de donante

-Donantes en muerte encefálica

Muerte encefálica: cese irreversible en las funciones de todas las estructuras intracraneales. Equivale a muerte. El concepto surge con la ventilación mecánica, que puede mantener la fisiología del paciente activa pero el paciente está muerto. Se identifica por unos parámetros clínicos, reflejos del tronco bulbar y una prueba instrumental: doppler intracraneal y EEG.

-Donantes vivos

Requiere:

1. Mayoría de edad, plenas facultades mentales y estado de salud.
2. Extracción compatible con la vida, función compensada por el organismo.
3. Información, consentimiento libre, consciente y desinteresado
4. Certificado medico por profesional ajeno a la unidad de trasplante.
5. El destino del órgano es un paciente determinado. Hay un tipo de trasplante, el trasplante cruzado: cuando el donante potencial es incompatible con el receptor, se busca otra pareja de donante-receptor que tengan el mismo problema pero cuya compatibilidad sea válida para la primera pareja y se intercambian los órganos.
6. Comité ético.
7. Autorización judicial.

-Donantes después de muerte cardiaca

El corazón se ha parado, hay 4 circunstancias diferentes que son las categorías de Maastricht:

- **Tipo I: Muerto a la llegada, no RCP.** Parada no presenciada, no nos vale porque no sabemos cuánto lleva en parada ni cómo.
- **Tipo II: RCP infructuosa.** No ha revivido pero se ha seguido con la RCP para poder aprovechar sus órganos, España ha sido pionera en este tipo de donación, ya que en países anglosajones se ve con mucha reticencia.
- **Tipo III: retirada de medidas de soporte vital (ventilación mecánica) ante pronóstico desfavorable.** En España durante mucho tiempo no se hizo por reticencias éticas, pero ya se ha hecho algunas veces de acuerdo con la familia.
- **Tipo IV: parada cardiorrespiratoria en paciente en muerte encefálica.**

Tanto tipo II como III sufren estrés isquémica, los resultados de esos trasplantes (generalmente pulmonares, hepáticos o renales) son menos buenos que los de muerte encefálica

Tipo II: con autorización judicial se le pone cánula inguinal y un ECNO, que calienta y oxigena la sangre haciendo como pulmón y corazón. Es como se mantienen los pacientes de cirugía cardiaca. Se llama a la familia y suelen autorizar el trasplante. En este caso suele haber mucha más aceptación de la familia que en el caso de muerte encefálica porque hay más sensación de que se ha hecho todo lo posible por salvar al paciente.

Tipo III: documento de LTSV (limitación de tratamiento de soporte vital). La retirada de medidas es un problema a tratar con la familia previo e independiente al trasplante, no se deben mezclar ambos conceptos.

Básicamente se les extuba en quirófano o cerca de reanimación y se testan la saturación y demás. Se empieza a morir por estrés isquémico y hace parada. Hay que esperar 5 minutos para determinar la muerte y entonces empiezan las maniobras de preservación: meterle en ECNO o hacer una extracción rápida de los órganos.

LTSV	SELECCIÓN DE DONANTES
<ol style="list-style-type: none"> 1. La decisión sobre la LTSV siempre precede y es independiente de la posibilidad de la donación. 2. La actuación en la LTSV ha de basarse en las Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico, realizadas por el Grupo de Bioética de la SEMICYUC. 3. La propuesta de LTSV, basada en el pronóstico del paciente, su respuesta al tratamiento y sus preferencias, ha de ser planteada por el médico responsable del paciente, cuando se percibe que existe una desproporción entre los fines y las medidas terapéuticas aplicadas. Tal propuesta ha de ser consensuada con el equipo médico y de enfermería de la unidad correspondiente. 4. La propuesta de LTSV se expondrá a los familiares del enfermo, argumentando los motivos y explicando su implicación en cuanto al cambio de objetivo terapéutico (de la curación, al confort y bienestar del paciente). 5. Si existen conflictos o desacuerdos entre el equipo profesional y/o con los familiares, se pospondrá la decisión sobre la LTSV. 6. Tomada la decisión de LTSV, se aplicarán los cuidados y tratamientos que procuren la comodidad del paciente, se disminuirán las exploraciones complementarias innecesarias y se favorecerá el acompañamiento de los familiares. 7. Es importante que los centros que inicien un programa de donación en asistolia controlada dispongan de pautas de actuación adecuada para la LTSV y la extubación terminal. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se consideran potenciales donantes en asistolia tipo III aquellos pacientes sin contraindicaciones aparentes para la donación en los que, por su patología de ingreso y su evolución posterior, se ha decidido conjuntamente con la familia la LTSV y en los que se espera que, tras la retirada de estas medidas, se produzca la PCR dentro de un periodo de tiempo que posibilite la donación. <ol style="list-style-type: none"> a. La mayoría serán pacientes con patología neurológica grave con pronóstico funcional catastrófico y en los que <u>la evolución a muerte encefálica no sea previsible</u>. b. Otros pacientes pueden provenir de patologías médicas respiratorias y/o cardiológicas con evolución y pronóstico desfavorables, en los que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces. 2. No hay un límite de edad absoluto, pero se tiende a ser más restrictivo que en la donación en muerte encefálica. En general, se establece un límite de 65 años, aunque este límite puede reevaluarse a medida que se adquiere experiencia con este tipo de donación. 3. Se recomienda que el tiempo trascurrido entre la extubación y la parada cardiocirculatoria no sea superior a 2 horas, aunque este tiempo es discutible, pues probablemente tengan más importancia las condiciones hemodinámicas y respiratorias del paciente desde la extubación. 4. Los criterios médicos de selección de órganos no difieren de los criterios generales de donación en muerte encefálica, si bien tienden a ser más restrictivos, especialmente en el caso del hígado.

Aspectos legales

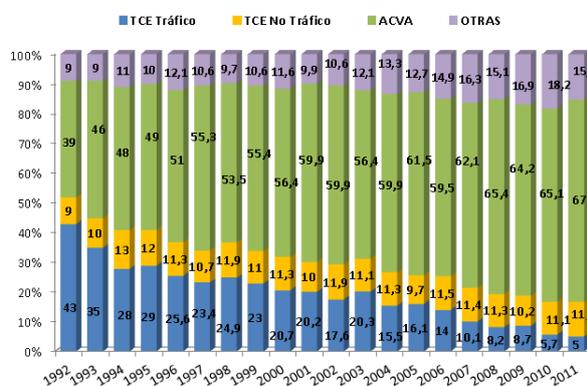
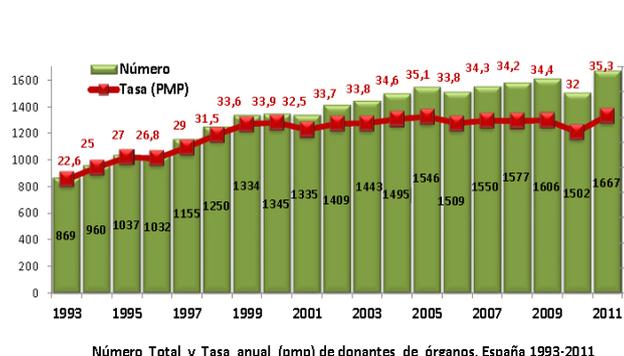
- Ley 30/1979 Sobre Extracción y Trasplantes: Principios generales que rigen la actividad de trasplante
- Real Decreto 2070/1999 que regula la actividad de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en donación y trasplante
- Real Decreto 411/1996 que regula actividades relativas a la utilización de tejidos humanos

Muy importante: ley de consentimiento presunto. En España somos todos presuntamente donantes pero se tiene que pedir el consentimiento familiar. Las tarjetas de donantes etc. son mucho menos importantes que el hecho de informar a la familia en vida. Además, la ley obliga a la confidencialidad entre receptor y donante. Se prohíben las campañas para conseguir un órgano.

Negativas judiciales: infrecuente, inferior a un 2%. Si se piensa que la extracción puede ser demolitiva e interferir con la autopsia judicial.

Tasa de donación nacional

Hay una red muy buena con muchas camas de intensivos por habitante, y así los donantes potenciales se preservan bien. La tasa es la mayor del mundo actualmente.



Distribución de donantes por causa de muerte

Ha decrecido el donante por TCE por accidentes de tráfico y ha aumentado el de ACV, que son donantes de más edad y por tanto da peores resultados.

Donantes óptimos

- Jóvenes
- No obesidad ni esteatosis
- Poco tiempo de preservación en uci
- Pocas drogas vasoactivas
- Analíticas aceptables
- Comorbilidades y hábitos
- Transmisión de infección y de enfermedad tumoral²: esto es básico.

Donantes con criterios extendidos

- Donantes añosos.
- Obesidad mórbida o esteatosis.
- Injertos parciales: ej. El hígado.
 - o Donante vivo
 - o Split³ y reducido
 - o Injertos auxiliares⁴
- Dominó: ejemplo de la Polineuropatía familiar amiloidótica: el hígado produce esta proteína, que se deposita en el SN del paciente. Se manifiesta de manera muy larvada, los síntomas empiezan con 40-50 años y se debe transplantar para que no progrese. El hígado que se le saca al receptor se le ponemos a otra persona que no va a tener tiempo de desarrollar la enfermedad (ej: paciente anciano que tiene un cáncer hepático).

Tasa de negativa familiar: es solo un 15% de forma global.

En Madrid es un 18,6%, pero en algunas comunidades como Navarra, País Vasco, Asturias, Cantabria es inferior al 10%. La más alta es en Galicia.

Técnica quirúrgica

- **Cirugía de donante:** extracción de órganos y banco.
- **Cirugía de receptor:** con o sin extirpación⁵ y siempre implante.

1. Extracción de órganos

Primero se explora toda la cavidad en forma de un posible tumor.

Se debe disminuir la demanda metabólica pero no eliminarla, se enfría y se llena de un fluido frío (solución de preservación) su torrente sanguíneo. Quedan vacíos de sangre y fríos.

² Mama y melanomas, que tienen un riesgo de recidiva muy alto.

³ 1 donante → varios receptores

⁴ En intoxicación con paracetamol, al paciente se le quita el lóbulo hepático derecho y se le pone el de un donante, y se le da inmunosupresión hasta que su hígado izquierdo se recupera. Entonces se le quita la inmunosupresión, su sistema inmune degrada el hemihígado donado y el paciente sigue viviendo con el suyo.

⁵ Transplante heterotópico (riñón y páncreas, que se ponen en las fosas iliacas dejando los órganos originales en su sitio) y ortotópico (hígado).

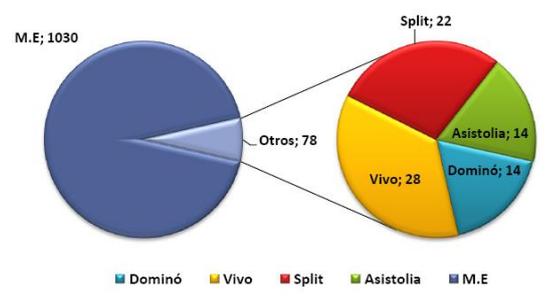
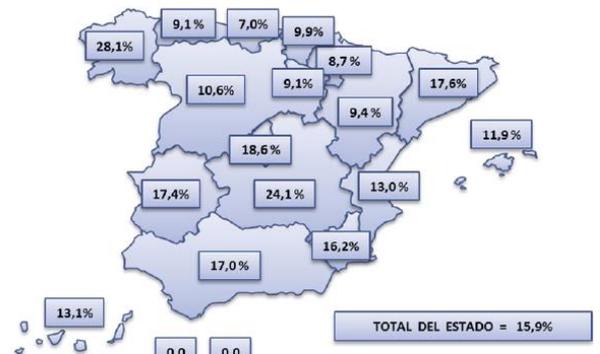


Fig. 4.35. Trasplantes de donante no convencional. Actividad 2008



2. Cirugía de banco

- Comprobación de idoneidad de órgano.
- Comprobación de anomalías vasculares.
- Preparación de las anastomosis.

3. Soluciones de preservación de órganos

4°C, viscosidad y composición determinada:

- Sustrato energético
- Co.posición iónica
- Estabilizadores pH
- Aclaradores de radicales libres

Actualmente existen **dispositivos de preservación de órganos**, que son máquinas en las que se introduce el órgano y con una cánula se recircula. No muestran mucha ventaja para el hígado, pero sí para riñón y pulmón.

→ Lesión de preservación:

- Efecto de la muerte encefálica o cardiaca
- Mantenimiento del donante
- Trauma quirúrgico
- Preservación fría y luego caliente.

4. Cirugía de receptor

- Extirpación de órgano nativo en trasplante ortotópicos (hepático, cardiaco)
- Preparación de áreas de anastomosis vasculares.
- Implante: **reperfusión**. Es el momento más crítico a nivel quirúrgico y anestésico. Sale desde el órgano una notable cantidad de metabolitos acumulados durante la isquemia, que pueden provocar un daño en el receptor llegando incluso a la parada y la muerte.
- Hemostasia, drenajes y cierre.

Selección donante y receptor

- Priorización y distribución de órganos:
 - o Gravedad: es difícil de decidir la gravedad y tiene el fallo de que da peores resultados trasplantar a una persona muy enferma que a alguien que está un poco mejor. Hay que intentar conseguir un equilibrio.
 - o Antigüedad en lista de espera
 - o Adecuación donante-receptor = "Matching"
 - Adecuar la edad del receptor a la del donante
 - Adecuar el peso del donante con el peso del receptor
 - Buscar la menor incompatibilidad inmunológico
 - Hígado permite mirar solo el ABO
 - El riñón es mucho más exigente, se mira el HLA y se hace el "crossmatch"⁶
- **Potencial de transmisión al donante:** neoplasia e infección

⁶ Linfocitos del receptor se enfrentan al suero del donante y se observa si hay o no anticuerpos preformados.

Inmunología

El fármaco inmunosupresor más utilizado ahora en trasplantes es el tacrolimus (ha desplazado al anterior que era la ciclosporina) que interfiere la síntesis de IL-6.

Rechazo: respuesta de defensa de un organismo, mediada por el sistema inmune, dirigida contra un tejido u órgano reconocido como ajeno al individuo.

a) Rechazo agudo

- **Rechazo celular:** casi siempre que decimos “rechazo” nos referimos a esto. Mediado por inmunidad celular (linfocitos T), el más frecuente e importante en el trasplante de órganos.
- **Rechazo humoral, rechazo hiperagudo:** anticuerpos preformados contra antígenos de donante. Para prevenirlo se hace el crossmatch o prueba cruzada y si sale positiva no se hace el trasplante (en el caso de páncreas o riñón). Ocurre por ejemplo en transfusiones.

b) Rechazo crónico

Mediado por inmunidad celular. Se trata de una respuesta inmune aguda o crónica con rasgos histopatológicos distintivos, mediada básicamente por inmunidad celular, asociado a afectación vascular y que culmina en muchos casos con pérdida del injerto.

Rechazo agudo / Rechazo crónico

Trasplante renal:

Agudo:

- Tubulitis + infiltrado intersticial
- Arteritis intimal
- Arteritis transmural + / necrosis fibrinoide

Crónico

- Vasculopatía
- Glomerulopatía
- Capilaropatía

Trasplante hepático

Agudo:

- Infiltrado inflamatorio
- Lesión ductal
- Endotelitis

Crónico

- Infiltrado inflamatorio
- Ductopenia

c) Enfermedad de injerto contra el huésped

- Se trata de un ataque inmune de las células del donante contra el receptor.
- Es una complicación infrecuente en los trasplantes de órgano sólido.
- Su tratamiento es un aumento de la inmunosupresión.

d) Quimerismo y tolerancia

Quimerismo: colonización del receptor por células del donante. Es un fenómeno universal, deseable. Tiene una clara implicación en el desarrollo de la tolerancia inmunológica.

Tolerancia: ausencia de fenómeno de rechazo en ausencia de tratamiento inmunosupresor. Es un fenómeno tiempo-dependiente.

Grupos de inmunosupresores: calcineurínicos (inhiben síntesis de IL6), esteroides, anticuerpos antilinfocitarios (mono/policonales), inhibidores de la señal de proliferación celular (buenos para prevenir el cáncer pero producen proteinuria y afectan el metabolismo lipídico), antimetabolitos.

Tratamiento inmunosupresor

Hay que lograr un área de seguridad o inmunosupresión óptima: si falta inmunosupresión se produce el retraso y si es excesiva sufrirá infecciones oportunistas y neoplasias, y además los efectos tóxicos de los fármacos (tacronimus produce toxicidad renal).

Infección y trasplante: periodos descritos por Rubin

1º mes: propias de cirugía abdominal mayor, paciente hospitalizado.

2º-6º mes: máxima inmunosupresión, aparecen las infecciones oportunistas en su mayor frecuencia.

>6º mes:

- Grupo no sobreinmunosuprimido: similar a población general
- Grupo sobreinmunosuprimido

Trasplante y neoplasia

- Enfermedad tumoral activa = contraindicación excepto en el trasplante hepático.
- Periodo de 3/5 años tras tto curativo para considerar candidatos.
- PTLD: síndrome linfoproliferativo postrasplante (relación con virus de Epstein-Barr). Produce un linfoma propio de inmunosuprimidos por trasplante.
- Otras neoplasias aparecen mucho más que en el resto de la población y sobre todo si se suman otros factores como el tabaco.

Terminología:

- Homotransplante
- Alotransplante
- Xenotransplante
- Heterotópico
- Ortotópico

Transplante de órganos más frecuentes en la clínica humana

- Indicaciones
- Resultados
 - o Supervivencia del receptor: el mínimo exigible es 50% a los 5 años, pero se logra entorno a un 80-75%.
 - o Supervivencia del injerto
- Complicaciones

Trasplante de órganos más comunes

Renal

Insuficiencia renal crónica terminal: se pueden hacer 2 terapias sustitutivas básicas:

- Diálisis peritoneal: nefropatía no tan avanzada
- Hemodiálisis: mucho menos llevadera, calidad de vida muy mala y alta mortalidad (14% de muertes frente a menos de 2% en trasplantes).

Exige mucha coincidencia en HLA, problemático porque están hiperinmunizados por múltiples transfusiones etc.

Técnica quirúrgica: es de tipo heterotópico, se implanta en fosa iliaca y se vasculariza con una anastomosis arteria renal-iliaca y vena renal-vena iliaca.

Complicaciones agudas en el trasplante renal

- Necrosis tubular aguda (10-50%) dependiente de isquemia reperfusión
- Rechazo celular agudo (16-25%).

Complicaciones crónicas en el trasplante renal

Nefropatía crónica del injerto:

- Sinonimos: rechazo crónico o glomerulopatía del trasplante.
Daño túbulo-intersticial, vascular y glomerular.
Clínica: proteinuria, HTA y deterioro progresivo de la función renal.
Progresión variable a insuficiencia renal terminal → diálisis y retrasplante.

Trasplante hepático

Indicaciones:

- Insuficiencia hepática grave + irreversible
 - o Fallo hepático crónico: cirrosis.
 - o Fallo hepático agudo: intoxicación (setas...). El resultado es peor porque entran en quirófano en estado crítico.
- Tumores hepáticos (hepatocarcinoma es indicación de trasplante, otros como el colangiocarcinoma es contraindicación).
- Indicaciones pediátricas

- Enfermedad de origen hepático sin insuficiencia hepática

Listado por orden de frecuencia:

- Cirrosis VHC/B
- Cirrosis enólica
- Enfermedad colestásica
- Enfermedades metabólicas congénitas
- Enfermedades vasculares

Indicaciones en adulto con hepatopatía crónica

Cirrosis por VHC, se trata de la indicación más frecuente en nuestro medio

- Evolución condicionada por la recidiva universal de infección VHC sobre el injerto.
- Baja tasa de respuesta a tratamiento antiviral postransplante + frecuentes efectos adversos.
- Retransplante cuestionable.

Valoración del candidato adulto por hepatopatía crónica

Criterio cronológico mucho menos importante frente al de gravedad que en otros órganos, ya que el hígado es insustituible (no como el riñón...)

MELD: Bilirrubina total plasmática, INR (coagulación), creatinina plasmática, diálisis si/no. Asigna una puntuación que da la probabilidad de fallecimiento de los pacientes en lista de espera.

Indicaciones en adulto con tumores hepáticos

El hepatocarcinoma en nuestro medio en el 90% de los casos asienta sobre cirrosis y la resección segmentaria (que sería muy buen tratamiento en otro caso) no es una buena posibilidad.

Teórico beneficio de trasplante hepático vs resección

Problema: inmunosupresión que favorece la recidiva del cáncer, ocurre en un porcentaje bajo si se cumplen los criterios siguientes:

Criterios de Milán

- Tumor único cuyo diámetro máximo no supere los 5cm.
- Tumor múltiple: no más de 3 nódulos, ninguno de ellos supera los 3cm.

Con estas condiciones se consiguen supervivencias tan buenas que si los pacientes se trasplantan por otras causas.

Criterios de San Francisco

- Tumor único cuyo diámetro máximo no supere los 6,5cm.
- Tumor múltiple: no más de 3 nódulos, ninguno de ellos superior en diámetro a 4,5 cm. Suma de diámetros no superior a 8cm.

Indicaciones pediátricas

La causa más frecuente que puede llevar a una hepatopatía tan grave es la atresia de vías biliares, niños que nacen sin vía biliar extrahepática, se intenta una derivación colestásica que fracasa en el 80% pero permite que gane peso para el trasplante.

Trasplante hepático parcial

La distribución vascular y biliar permite que se quiten y pongan segmentos. Además tiene un fenómeno muy especial que es la regeneración hepática.

Trasplante de páncreas

Generalmente se hace trasplante combinado de páncreas + riñón, en pacientes diabéticos que necesitan un riñón nuevo y ya que estamos le curamos la diabetes.

En el caso del trasplante pancreático se trasplanta una masa productora de insulina que supone un 1 o 2% de la masa pancreática total. Se están probando infusiones intraportales percutáneas de islotes que se quedan en el hígado pero a largo plazo no funciona bien.

El problema es que el páncreas también segrega enzimas exógenas y requiere una anastomosis con tubo digestivo.

Indicaciones:

- Trasplante de páncreas en pacientes con trasplante renal previo
- Trasplante de páncreas aislado en pacientes diabéticos con daño renal límite o daño neurológico
- Diabetes grave no controlada

Técnica:

Generalmente heterotópica (fosa iliaca dcha y el riñón a la izda).

Red arterial más compleja que obliga a hacer anastomosis dobles: tiene 2 arterias nutricias independientes que vamos a juntar usando la Y que forma la iliaca del donante al dividirse en profunda y superficial.

Como llevamos la sangre que sale del páncreas en vez de ir a la vena porta va a la vena iliaca, se salta el paso hepático y estos pacientes tienen más insulina en sangre.

Retos de los trasplantes

- Trasplantes celulares: Islotes y Hepatocitos
- Células madre
- Xenotrasplante: da muchos problemas por rechazo y transmisión de enfermedades, "es el futuro y siempre lo será" porque nunca llegaremos a controlarlo bien, no es una vía adecuada.