

Transplante renal en Colombia. Presente y futuro.

Alvaro Velásquez Ospina, M. D.*

GENERALIDADES

En la actualidad el transplante es el método ideal de tratamiento para pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT). La hemodiálisis y la diálisis peritoneal continua ambulatoria son una alternativa para el transplante y en algunas situaciones la mejor. El mantenimiento de pacientes en diálisis varía de acuerdo con la extensión de los programas de seguridad social; en EEUU se tiene un cubrimiento de 205 pacientes por millón de habitantes; en Europa un promedio de 100. En el Valle de Aburrá hay 25 pacientes por millón. Si se hace extensivo este dato a Colombia debería haber 700 pacientes en los programas de diálisis continua; en la actualidad sólo existen 200. La Unidad Renal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) en Medellín, inició actividades en 1963; en 1973, cuando la infraestructura maduró, se inició el programa de transplante renal. Hasta el momento hemos efectuado 225 casos y 2 de hígado.

ETIOLOGIA DE LA IRT

Es difícil hacer un diagnóstico etiológico de la IRT pues muchos pacientes, más de 40%, no tienen comprobación histológica. Para nuestra situación hemos encontrado las siguientes causas:

- Glomerulonefritis crónica.
- Pielonefritis crónica.
- Riñón poliquístico.
- Nefropatía hipertensiva.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Nefropatía de reflujo.
- Síndrome nefrótico.

La nefropatía diabética, muy común —más de 25%— para todos los centros del mundo¹ no lo es para nosotros por un criterio de selección de pacientes.

ASPECTOS MEDICO-LEGALES

Antes de aplicar en el país la ley 09 de 1979 —Código Sanitario— y sus dos decretos reglamentarios, el 2642 de octubre 6 de 1980 y el 03 de enero de 1982, partíamos, para el caso de donante-cadáver, del concepto de muerte cerebral según criterios definidos internacionalmente. La pérdida irreversible de la función cerebral o "muerte cerebral" se puede diagnosticar por los datos clínicos siguientes:

1. Ausencia de respiración espontánea.
2. Ausencia de reflejos superficiales y profundos.
3. Carencia de tono muscular.
4. Electroencefalograma plano, en ausencia de hipotermia o sedantes.

El certificado médico de defunción es expedido por dos médicos neurólogos que no hacen parte del equipo de extracción de los órganos.

En la actualidad el Ministerio de Salud Pública exige para cada grupo de transplantes el registro y licencia de funcionamiento, con toda la certificación pertinente, y de acuerdo con los decretos reglamentarios antes citados.

ESTUDIO DE RECEPTORES

Se debe seguir un orden lógico que evite desperdicio de recursos o trámites innecesarios. Nuestro protocolo define los siguientes pasos sucesivos:

1. Estudio clínico completo.
2. Estudio nefrológico.
3. Estudio urológico. La vía excretora debe ser normal.
4. Estudio psicológico del paciente y del núcleo familiar.
5. Primera presentación al Grupo de Transplantes.
6. Estudio inmunológico.
7. Autorización legal.
8. Estudios angiográficos.
9. Presentación definitiva al Grupo de Transplantes para su aprobación.

* Director, Grupo de Transplantes, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Cada paso debe suponer su aprobación, de acuerdo con las normas establecidas en la actualidad para este tipo de disciplina.

El estudio inmunológico define:

- A. Los grupos y subgrupos sanguíneos.
- B. La tipificación de los loci HLA-A, B, C y DR. En la actualidad los HLA-A, B y C, los hacemos con criterio de estudio de población por no ser significativos para el éxito del trasplante. Los HLA-DR tienen una relación clara con los resultados a largo plazo de los trasplantes.
- C. La presencia de anticuerpos citotóxicos para linfocitos T, B y otros. Se hacen a 4°C, a temperatura ambiente y a 37°C; su presencia descarta el trasplante a menos que se demuestre que se comportan como autoanticuerpos que en general no son lesivos para el órgano transplantado.
- D. La sensibilización de pacientes con donante intrafamiliar en los cuales se hacen transfusiones específicas.
- E. La clasificación de reactores en el cultivo mixto de linfocitos.

ESTUDIO DE DONANTES

Sigue en general una ruta parecida a la del receptor con la salvedad que por definición sólo se aceptan intrafamiliares sanos o donantes de cadáver que no presenten infecciones generalizadas, tumores o algunas enfermedades metabólicas no compatibles con un trasplante. La urografía excretora y la angiografía definen el (los) riñón (es) adecuado (s); sin embargo, en la práctica estas dos técnicas no las utilizamos en el caso de donantes de cadáver pues las posibles malformaciones o variantes anatómicas se pueden compensar con una nefrectomía en bloque o, si es del caso descartar los órganos.

TECNICA QUIRURGICA

Donante cadáver. Nefrectomía en bloque por incisión xifopúbica con perfusión² *in situ* transaórtica de 3 000 ml de solución de Ross a 4°C.

Donante vivo. Nefrectomía por incisión retroperitoneal con perfusión *ex vivo* del riñón con 500 a 1 000 ml de solución de Ross a 4°C. Si es necesario hacer cirugía de banco por anomalías vasculares, continuamos la hipotermia con la misma solución mientras dura el procedimiento.

Reimplantación. A los vasos ilíacos externos en forma término-lateral con espatulación de la arterial renal. Se debe hacer ligadura escrupulosa de los vasos linfáticos por la alta incidencia de linfocitos en el postoperatorio. La uretero-neocistostomía la hemos variado desde la anterior de Lich-Gregoir (intravesical) a la actual de Mackinnon (extravesical) por la menor tendencia de ésta a la fistulización o a la estenosis³. La sonda vesical se retira después de 48 horas.

En algunos casos es necesario hacer variantes técnicas de acuerdo con la situación concreta del donante o del receptor.

Preservación renal. De los métodos actuales utilizamos la hipotermia simple (sin fusión mecánica) por fusión transaórtica de 3 000 ml de solución de Ross a 4°C que tiene la siguiente fórmula:

Componente	g/l	mEq/l
Citrato de K	4.30	Na 80
Citrato de Na	4.10	K 80
HCl 2 M	0.13	Mg 35
Manitol	34.00	Cit 55
MgSO ₄	5.00	SO ₄ 35
Osmolaridad: 400 mOsm/l	pH a 6°C	C = 7.10

Terminado este proceso los riñones se introducen flotando en la misma solución, en un recipiente estéril especial que queda rodeado de hielo; se almacenan los órganos en refrigerador precalibrado a 4°C por períodos hasta de 30 horas en nuestro caso, pero que se puede prolongar de acuerdo con las circunstancias.

Inmunosupresión. Nuestro esquema ha sido el siguiente, en variantes circunstanciales:

Azatioprina o ciclofosfamida 5 mg/kg pretrasplante oral que se continúa por dos (2) días y 2 mg/kg/día por 3 días. Si hay NTA se reduce a 1.2 mg/kg/día. Se continúa de acuerdo con el leucograma. Si hay leucopenia por debajo de 5 000 mm³ o trombocitopenia menor de 120 000 mm³, se suspende hasta su recuperación.

Prednisona **Riñón de familiar.** 1 mg/kg pretrasplante que se continúa por 3 días, 0.75 mg/kg por 3 días y 0.5 mg/kg por 3 días. Luego se reduce la dosis hasta un mantenimiento de 0.15-0.25 mg/kg.

Riñón de cadáver. 2 mg/kg pretrasplante que se continúa por 3 días. Se reduce como en el caso anterior en 0.25 cada tercer día hasta una dosis de sostenimiento entre 0.3-0.4 mg/kg/día.

Metilprednisolona 500 mg pretrasplante. Se continúa por 3 días.

Radioterapia 150 rads/día por 3 días sobre el injerto en casos de rechazo severo.

Con la introducción de la ciclosporina A, en nuestro grupo adoptamos el protocolo del Grupo Multicéntrico de Canadá⁴ de 17 mg/kg pretrasplante que se continúan de acuerdo con los niveles plasmáticos medidos por el método RIA; estos niveles se deben mantener de 100 a 400 ng%. Además se adicionan esteroides a dosis bajas a partir del día 15.

En el caso de rechazo agudo se vuelve al tratamiento inicial de metilprednisolona y prednisona sin aumentar el Imuran o el Endoxan. La radioterapia sólo la usamos para el tratamiento del primer rechazo. Para proteger al paciente transplantado sólo tratamos hasta 3 rechazos en los primeros 3 meses. Es preferible sacrificar el órgano y regresar el paciente a diálisis.

Evolución clínica. Usualmente el riñón de un transplante intrafamiliar empieza a funcionar en forma inmediata y estabiliza la diuresis en 48 a 72 horas, con un alto contenido de Na (100-125 mEq/l) y K (14-27 mEq/l), con osmolaridad promedio de 352 mOsm/l y depuración de creatinina promedio de 54 ml/min, factores que contribuyen a normalizar las cifras de urea y creatinina hacia el tercer día. Los riñones de cadáver conservados, casi siempre inician su función en las primeras 4 horas, cuando el período de conservación es inferior de 24 horas. La necrosis aguda se puede presentar hasta en 70% de los casos, cuando el período de preservación es mayor. Entonces es necesario la hemodiálisis mientras se inicia el período de recuperación, que en nuestros pacientes rara vez es mayor de 2 a 3 semanas. La anemia desaparece entre 6 semanas y 3 meses.

COMPLICACIONES

Son comunes y variadas especialmente en los transplantes con riñón de cadáver.

1. **Oligo-anurias.** En los riñones preservados por períodos largos son la regla. En los intrafamiliares deben ser de rápido diagnóstico y corrección. Las causas habituales después de descartar la obstrucción de la sonda vesical (común) son las siguientes:

- Necrosis tubular aguda.
- Trombosis vascular.
- Obstrucción o necrosis ureteral.
- Rechazo hiperagudo o acelerado.
- Estenosis de la arteria renal.

La gammagrafía con DTPA descarta rápidamente las causas principales por lo cual es la mejor ayuda. Rara vez se justifica la angiografía. Con excepción de la necrosis tubular aguda, en los otros casos se debe actuar en forma inmediata ya sea para corregir la causa o para extirpar el órgano a fin de no exponer de manera innecesaria a los pacientes al peligro de la inmunosupresión y sus complicaciones.

2. **Quirúrgicas.** Se presentan hasta en 30.3% de los casos. La infección de la herida, los hematomas y el linfocelo suman 24% en estas complicaciones. La trombosis y la estenosis arterial dan 5.4%. El estallido renal aparece en pocos casos, pero puede ser fatal. La trombosis venosa renal, la tromboflebitis, el infarto polar y la peritonitis son más raros.

Las complicaciones urológicas son comunes. En la primera serie con la técnica de Lich-Gregoir hubo las siguientes: fístulas urinarias, 9.75%; necrosis pieloureteral, 1.8%; estenosis ureteral, 0.6%; hidrocele, 6.7%. Después de adoptar la técnica de Mackinnon como método de ureteroneocistostomía solo hemos tenido una estenosis ureteral en 100 casos de transplante.

3. **Infecciones.** Son las más comunes, muchas de ellas por gérmenes no usuales u oportunistas. En la Figura 1, basada en Rubin et al.⁵ se presenta la situación teórico-práctica general del problema infeccioso en el transplante de órganos. En nuestra experiencia las infecciones se resumen en el Cuadro 1.

Aunque los agentes causales son casi todos bacterianos, algunos protozoos (**Endamoeba histolytica, Giardia lamblia,**

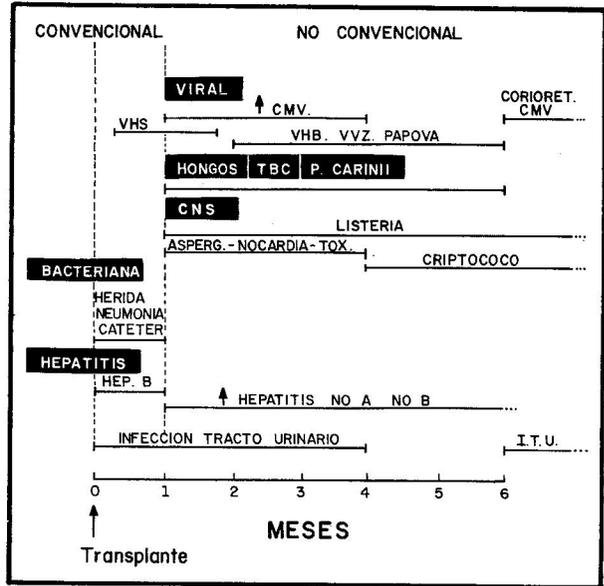


Figura 1. Cronología de la infección en transplantes renales (modificado de Rubin et al.⁵).

Cuadro 1. Localización y Distribución de las Infecciones en Transplantes Renales. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Localización	Frecuencia (%)
Tracto urinario	31.6
Bacteriemia	16.1
Tracto gastrointestinal	13.4
Piel y tejidos blandos	11.4
Orofaringe	8.3
Herida quirúrgica	7.7
Tracto respiratorio inferior	4.0
Sistema nervioso central	1.1
Otros	5.3

Balantidium coli, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, causaron 8.10% de infecciones; los hongos, y en especial **Candida albicans,** estuvieron presentes en 10.3% de ellas. Entre los virus los más comunes fueron los del tipo herpes simples, hepatitis B y citomegalovirus.

Las infecciones en un paciente transplantado se favorecen y perpetúan por muchos factores: las heridas quirúrgicas, la sonda vesical, los antibióticos profilácticos, la inmunosupresión general o específica, el estado urémico previo, la desnutrición, la anemia, las transfusiones múltiples, etc.

La terapéutica en todos los casos de infecciones ya sean por gérmenes aerobios o anaerobios, se basa siempre en los estudios de sensibilidad antibiótica con selección de los antibióticos específicos para cada caso.

4. **Rechazo.** Las reacciones de rechazo se han dividido en cuatro tipos diferentes:

Hiperagudo. Mediado por anticuerpos preexistentes en el suero del receptor a los antígenos del donante. Se presenta en forma inmediata con activación del sistema del complemento y de las cininas; su resultado final es la necrosis tisular con pérdida del órgano. Tenemos 2 casos de este tipo. No responden al tratamiento.

Agudo. Se presenta entre las dos primeras semanas postransplante y es mediado por la acción de los linfocitos T citotóxicos que atacan directamente las células del injerto. Este tipo se presentó en 67.6% de nuestros casos. Se debe tener en cuenta que responden al tratamiento en más de 90%.

Acelerado. Aparece entre el primero y quinto días y es mediado por los linfocitos T previamente sensibilizados. También hay infiltración de basófilos y mastocitos lo cual sugiere una hipersensibilidad basofílica. Se presentó en 3.7% de los casos y responde al tratamiento como el rechazo agudo.

Crónico. Se mezclan las reacciones inmunes de tipo humoral-anticuerpos y celular-linfocitos. Es difícil conocer su frecuencia a menos que en todos los pacientes se efectúen biopsias renales, lo cual no hacemos en nuestro caso. No cede a ningún tipo de tratamiento y termina con el regreso del paciente a la diálisis.

5. **Neoplasia del novo.** Bajo el influjo de la inmunosupresión y de un alto estímulo antigénico, la aparición de neoplasias es común en los pacientes transplantados⁶. En el caso del sarcoma de células reticulares la prevalencia puede ser 350 veces mayor de lo normal; también son altas las cifras de tumores de piel, hígado, vejiga, tracto genital y sarcoma de Kaposi. En nuestros enfermos tenemos 2 sarcomas de Kaposi, 2 carcinomas basocelulares, 1 linfoma y 1 seminoma. Hubo 2 muertes a causa de los tumores.

6. **Implicaciones psicodinámicas.** Al discutir con un paciente que tenía un problema renal grave sobre las dos alternativas o métodos de tratamientos, la diálisis o el trasplante, manifestó: "Hay una tercera y última alternativa, es la muerte".

En este ambiente tenso, expectante y de fuerte estrés se desarrollan las actividades diarias en una unidad renal. Los pacientes en estado terminal, sometidos a diálisis, comparten unas características psicológicas muy especiales:

- a. Exageración de ciertos mecanismos de defensa, muy claros aun para el personal auxiliar, especialmente los de la regresión y negación.
- b. Dificultad en el control de la agresividad que los hace entrar fácilmente en conflicto con el medio.
- c. Exageración de la dependencia que les hace ver en los aparatos de diálisis un objeto simbólico de representación materna (fuente de vida y alimento). Es común ver algunos pacientes que acarician el aparato y llegan inclusive a dialogar con él al considerarlo como complemento de una simbiosis esencial en ese momento de su vida.

También la dependencia hacia el servicio y el personal de la unidad es llamativa.

- d. La conducta sexual, a veces exaltada, a veces exageradamente reprimida.

- e. El peligro permanente de suicidio.

- f. La tendencia a la descomposición psíquica, a la ansiedad y a la depresión.

De los pacientes candidatos a trasplante se pasó a los donantes y se vio que entre ellos también había características psicológicas comunes, igualmente especiales e importantes. Lo mismo sucede con las familias de donantes y receptores. La ocurrencia de muertes en el servicio de diálisis crea un ambiente de estrés no sólo en los enfermos sino en el personal médico y paramédico. Hay momentos críticos y en gran manera son los días posteriores a la intervención, cuando por el aislamiento se presenta una privación sensorial. Hubo un caso de psicosis en este período. Lo más común es un desarrollo inusitado de la fantasía en dos sentidos: a) reconstrucción de experiencias pasadas y b) planeación de programas hedonistas y ambiciosos para el futuro, con muy poca intervención de la realidad.

7. **Otras complicaciones.** Son comunes a todo tipo de trasplantes de órganos y por tanto no son específicos como osteonecrosis, diabetes, miopatía por esteroides, cataratas por esteroides, obstrucción intestinal, pancreatitis, hipertensión arterial. Hubo 3 pacientes con estenosis de la arteria renal que desarrollaron hipertensión renovascular y necesitaron corrección quirúrgica.

RESULTADOS

Hemos analizado a diciembre de 1983 los 225 casos de trasplantes hechos hasta el presente. Las conclusiones se resumen así, con un corte a 24 meses postransplante. La incompatibilidad en los loci A y B no muestra una diferencia significativa. La supervivencia de pacientes en trasplante intrafamiliar, 91%. La supervivencia de pacientes en trasplante de cadáver, 65%. La supervivencia de injertos intrafamiliares en forma global, 67%. La supervivencia de injertos de cadáver, 48%. La supervivencia de segundo injerto de cadáver, 25%. La supervivencia de injertos intrafamiliares idénticos y haploidenticos no mostró una diferencia significativa, 79% y 74%. La supervivencia de injertos intrafamiliares haploidenticos con transfusiones de donantes específicos es muy notoria, 100%. La supervivencia de injertos intrafamiliares haploidenticos sin transfusiones de donantes específicos sugiere no continuar este protocolo, 64%.

FUTURO

Según la experiencia de este grupo, opinamos que debemos concentrarnos en los siguientes aspectos:

1. Crear o desarrollar los grupos que en estos momentos funcionan en el país con el fin de dar respuesta regionalizada a los centros mayores de diálisis.
2. Con base en algunos de estos centros de diálisis crear las condiciones básicas para organizar varios grupos de transplantados: en el norte, oriente, occidente, y centro del país.
3. En una etapa posterior lograr el funcionamiento de todos estos grupos con unos objetivos comunes y con la adecuada integración de los recursos disponibles, teniendo en cuenta que con las actuales facilidades de comunicaciones no se justifica la duplicación de recursos y funciones: laboratorios

de tipificación, banco de órganos, sistematización, capacitación de personal médico y paramédico, etc.

4. Promover a nivel del Congreso de la República la legislación necesaria para que todo paciente susceptible de ser tratado en esta nueva modalidad tenga el derecho a recibirla por los diversos servicios de seguridad social no estatales.

5. Por la alta frecuencia de sensibilización (anticuerpos citotóxicos) que en nuestro caso llega a 39%, estos pacientes se deben manejar dentro de un protocolo que tenga como objetivo darles una salida científica: ampliar el número de donantes regionales o nacionales, intensificar el programa de transfusiones y definir si algunos de estos anticuerpos citotóxicos no pertenecen al grupo que lesiona el injerto (autoanticuerpos).

6. Las transfusiones específicas de donante a receptor⁷ y la ciclosporina A⁸ dan en la actualidad unos niveles de seguridad en la práctica de los trasplantes que semejan los de otras entidades médico-quirúrgicas comunes. Este hecho es un impulso al desarrollo de estos programas.

7. Como sucede en otros países el médico "transplantólogo" es una realidad que nace en Colombia.

REFERENCIAS

1. Sutherland, D. E. R., Fryd, D. S.; Morrow, C. E., Goetz, F. C., Ferguson, R. M., Simmons, R. L. y Najarian, J. S.: Kidney transplantation in diabetics at the University of Minnesota: an analysis of results by era. **Transplant Proc 15**: 1110, 1983.
2. Calne, R. Y.: Comparison of various perfusion fluids used in cold storage. **Transplant Proc 9**: 1541, 1977.
3. Lucas, B. A., Roberts, J. W., Curtis, J. J. y Luke, R. G.: Controversy in renal transplantation: Anti-reflux non antireflux uretero neocystostomy. **J Urol 121**: 156, 1979.
4. Stiller, C.: The Canadian trial of cyclosporine: cycloporine therapy compared to standard immunosuppression in renal transplants: An exploration of nephrotoxicity. **Transplant Proc 15**: 2479, 1983.
5. Rubin, R. H., Wolfson, J. S., Cosimi, A. B. y Tolloff, N. E.: Infection in the renal transplant recipient. **Am J Med 70**: 405, 1981.
6. Kinlen, L., Doll, R. y Peto, J.: The incidence of tumors in human transplant recipients. **Transplant Proc 15**: 1039, 1983.
7. Salvatierra, Jr. O., Vicenti, F., Amend Jr. W., Garoxoy, M., Iwaki, Y., Terasaki, P., Potter, D., Duca, R., Hopper, S., Slemmer, T. y Feduska, N.: Four year experience with donor specific blood transfusion. **Transplant Proc 15**: 924, 1983.
8. Starzl, T. E., Hakala, T. R., Rosentaal, J. T., Iwatsuki, S. y Shaw Jr. B. W.: The Colorado Pittsburgh cadaveric renal transplantation study with cyclosporine. **Transplant Proc 15**: 2459, 1983.