

Hipótesis

Sistema de leyes, principios generales y/o regularidades, en los que se sustenta el desarrollo exitoso del trasplante renal.

Sergio Arce Bustabad

Dr. En Ciencias

Dr. En Ciencias Médicas

Prof. Titular / Consultante en Inmunología (ISCMH)

Documento enriquecido con el aporte del colectivo científico del Instituto de Nefrología.

Departamento de Inmunología

Instituto de Nefrología

La Habana. Cuba. 2006

El éxito del trasplante Renal:

Comienza en la prevención de la Enfermedad Renal Crónica..

Continúa con la diálisis..

Y prosigue con el propio trasplante, la rehabilitación y la reincorporación a una vida normal del individuo trasplantado.

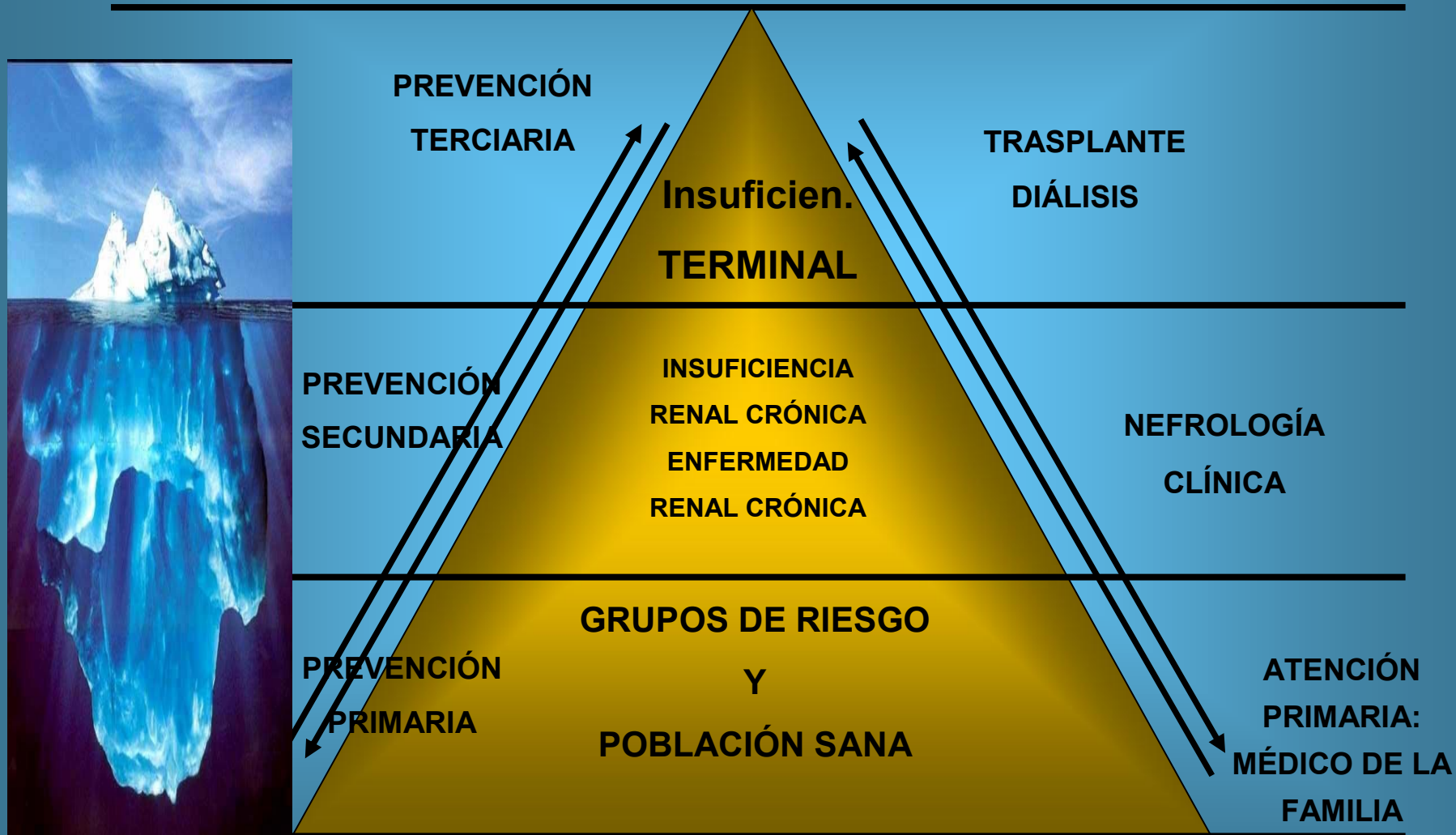
Introducción

Los resultados clínicos del trasplante renal, por estar determinados por múltiples factores, constituyen un “terreno de nadie” o más bien un “**terreno de todos**”.

En ello, inciden lo médico-asistencial, lo científico-técnico, lo epidemiológico, lo organizativo, lo puramente administrativo y más aún, lo económico-político-social.

Nada más difícil de comprender y mucho más de explicar.

PROGRAMA NACIONAL DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN CUBA: ESTRUCTURA



Diálisis

Sistema Complejo de Equilibrio inestable.

Puertas de Entrada → **Incidencia anual de casos con IRCT**
→ **Trasplantes renales perdidos**

Puertas de Salida → **Muerte del Paciente**
→ **Trasplante Renal Exitoso**

Muerte

Trasplante Renal perdido

Trasplante Renal Exitoso

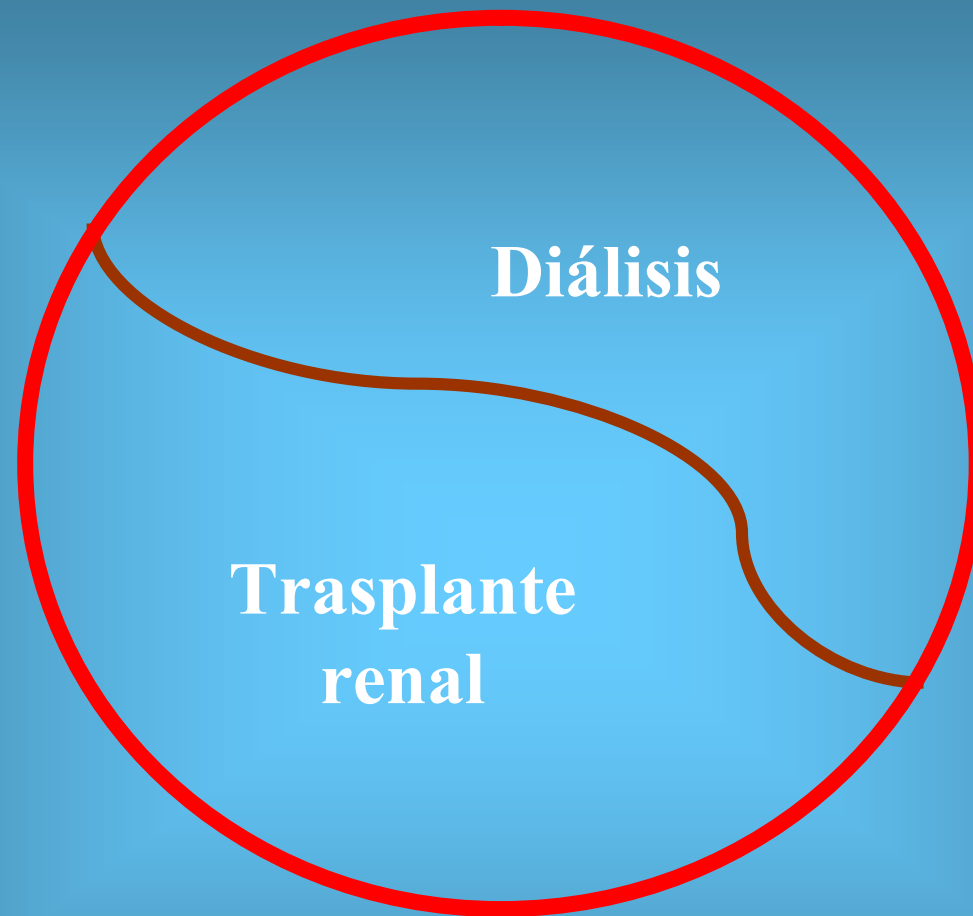
Diálisis

Incidencia IRCT

1200-1400 nuevos casos cada año en Cuba

Trasplante precoz

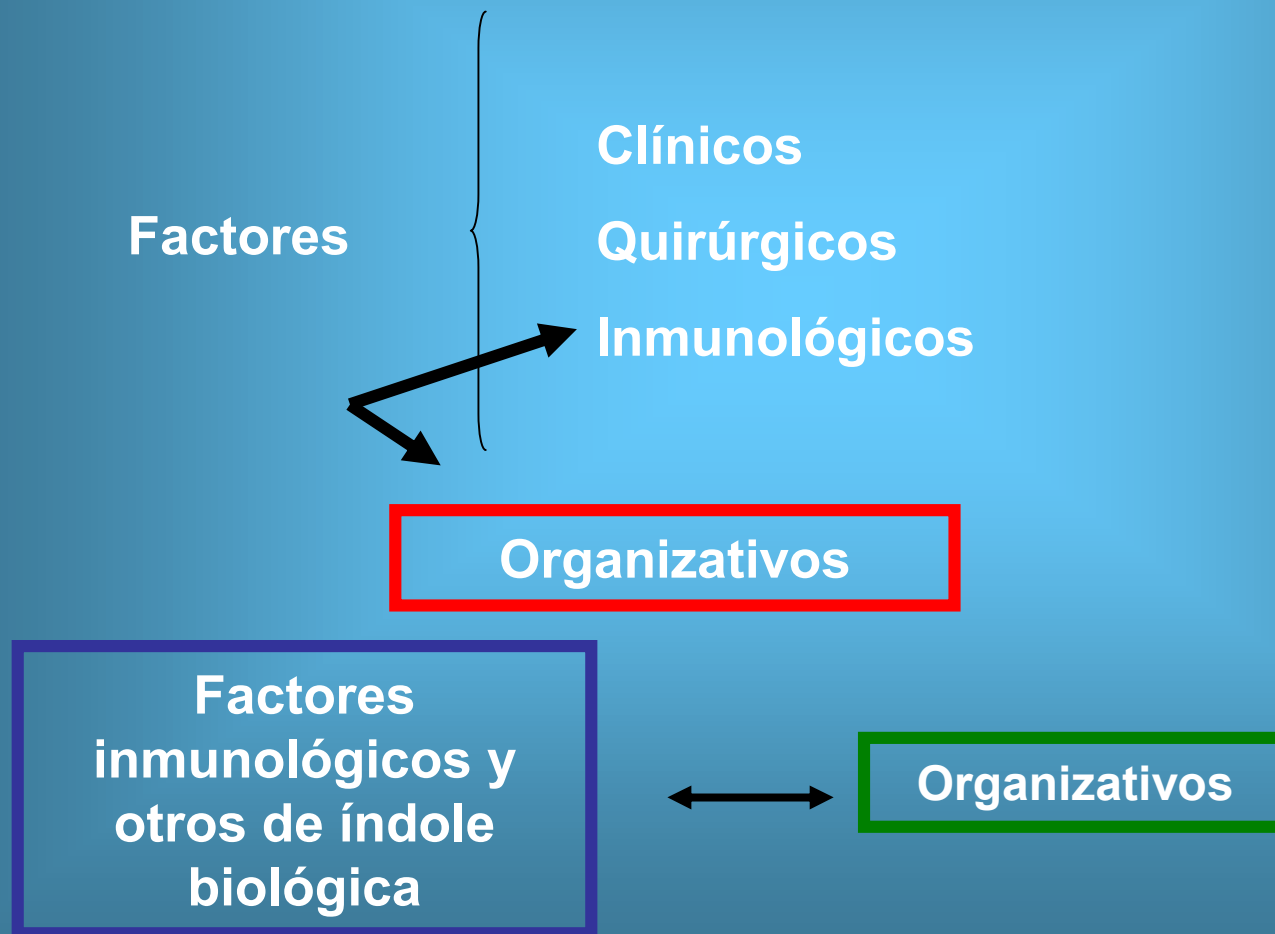
Prevenición

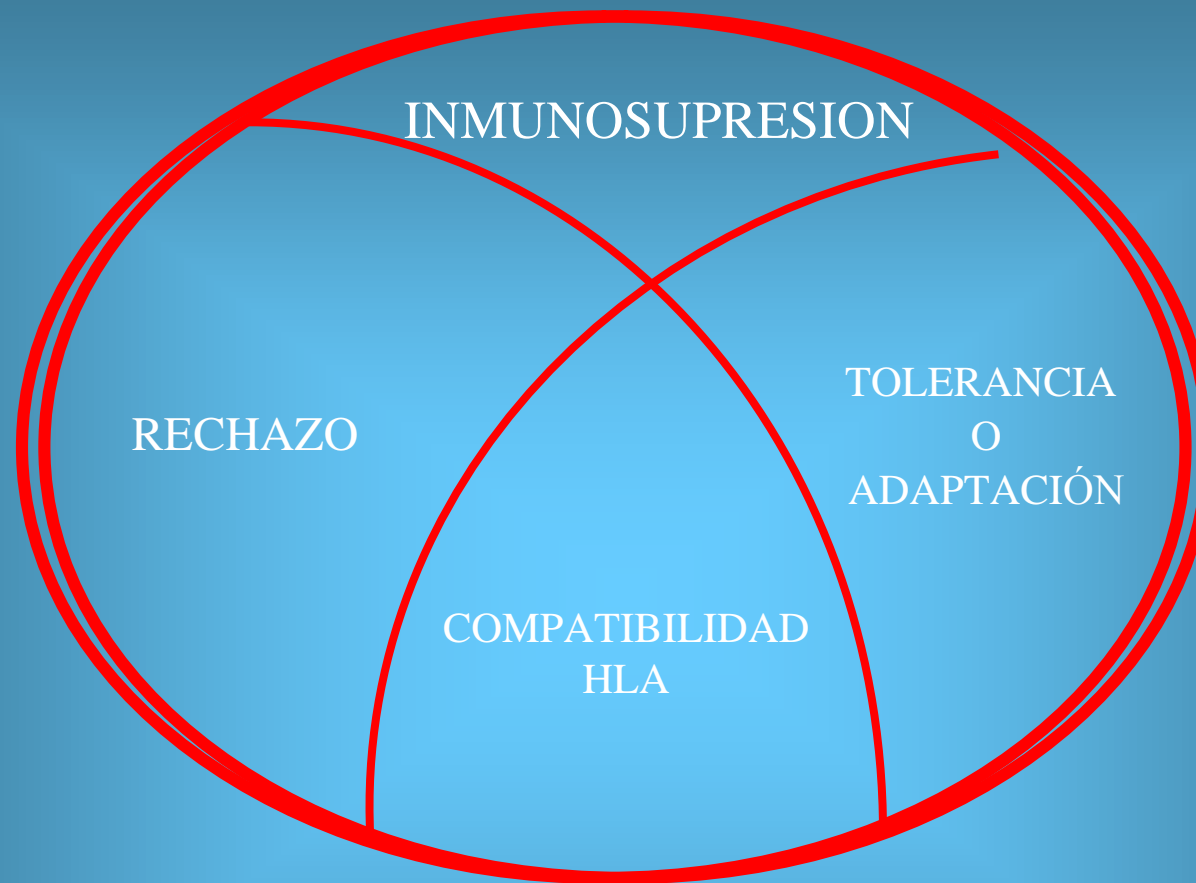


Carácter complementario de diálisis y trasplante renal

TRASPLANTE RENAL DE CADÁVER

ORGANIZACIÓN CIENTÍFICA





Cuatro elementos interrelacionados recíprocamente
determinantes del destino del trasplante renal

PORCIENTO DE SUPERVIVENCIA GENERAL APROXIMADA DEL INJERTO DE DIFERENTES ORGANOS

	<u>1 año</u>	<u>10 años</u>
Corazón	80	50
Hígado	80	50
Riñón	80	50

- La supervivencia de los tres órganos es básicamente la misma.
- Se deduce que la causa principal de la pérdida debe ser también la misma. ***El rechazo crónico.***
- La mayor parte de los órganos trasplantados son ***generalmente HLA incompatibles*** en un mayor o menor grado. Es esta la causa responsable del ***rechazo a largo plazo.***

P. I. Terasaki

No se trata solo de compatibilidad HLA entre donante y receptor

Las pruebas de histocompatibilidad no pueden ser vistas cada una por separado:

Deben ser consideradas como un

Conjunto de estudios

ABO y HLA

Necesarios para el trasplante en el plano asistencial.

Papel actual de los Laboratorios de Histocompatibilidad

Pruebas de Histocompatibilidad a realizarse en diferentes trasplantes

Órgano	Compatibilidad ABO *	ABO Prueba Cruzada *	Compatibilidad HLA *	HLA Prueba Cruzada *	Grado de sensibilización anti HLA del receptor *	Anticuerpos anti-HLA postrasplante **
Corazón	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Hígado	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Riñón	SI	SI	SI	SI	SI	SI

* Conjunto de pruebas de histocompatibilidad en las que se basa la selección de las parejas donante – receptor en la actualidad.

** Importante para el monitoreo del trasplante, especialmente del rechazo crónico.

Principal causa de pérdida del injerto renal a mediano y largo plazo

Rechazo Crónico del Injerto Renal

Incompatibilidad HLA



Desarrollo de anticuerpos anti-HLA



Rechazo Crónico



Pérdida del Injerto en 2 ó 3 años

Histocompatibilidad en el Monitoreo del Trasplante

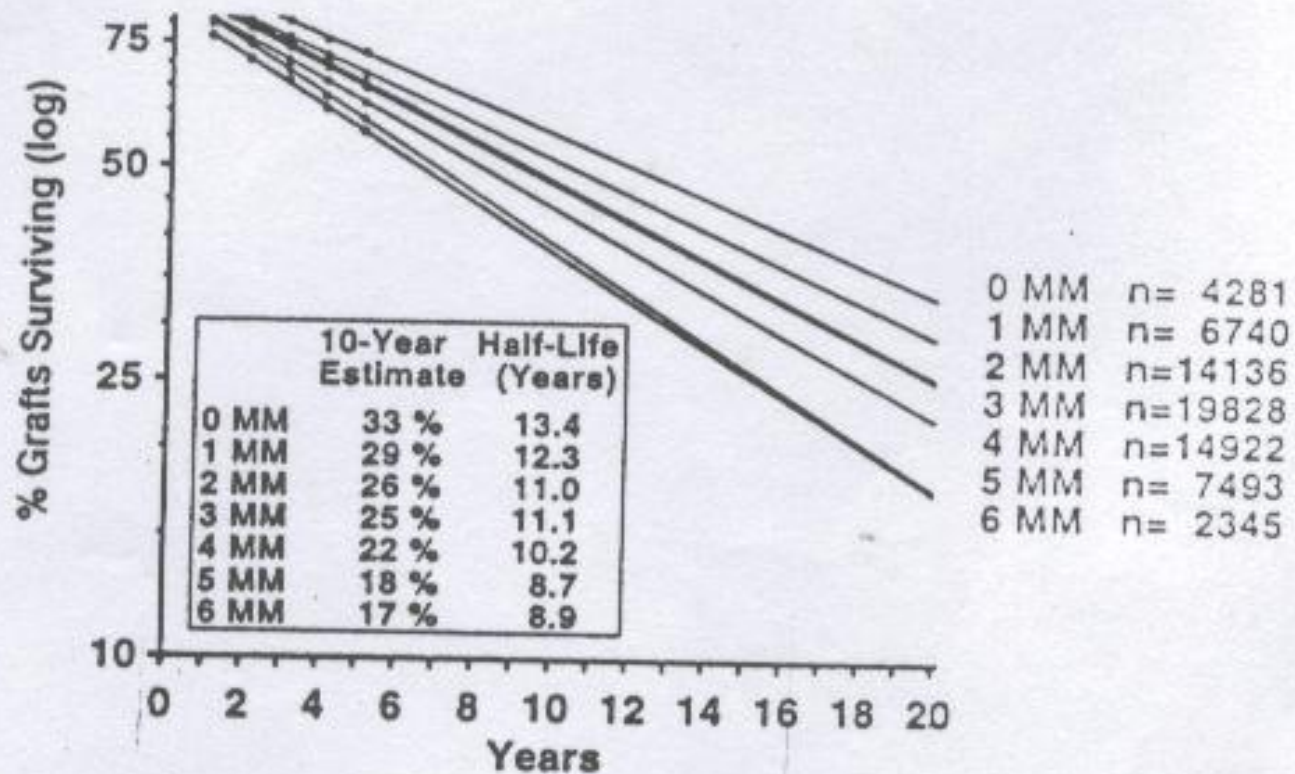
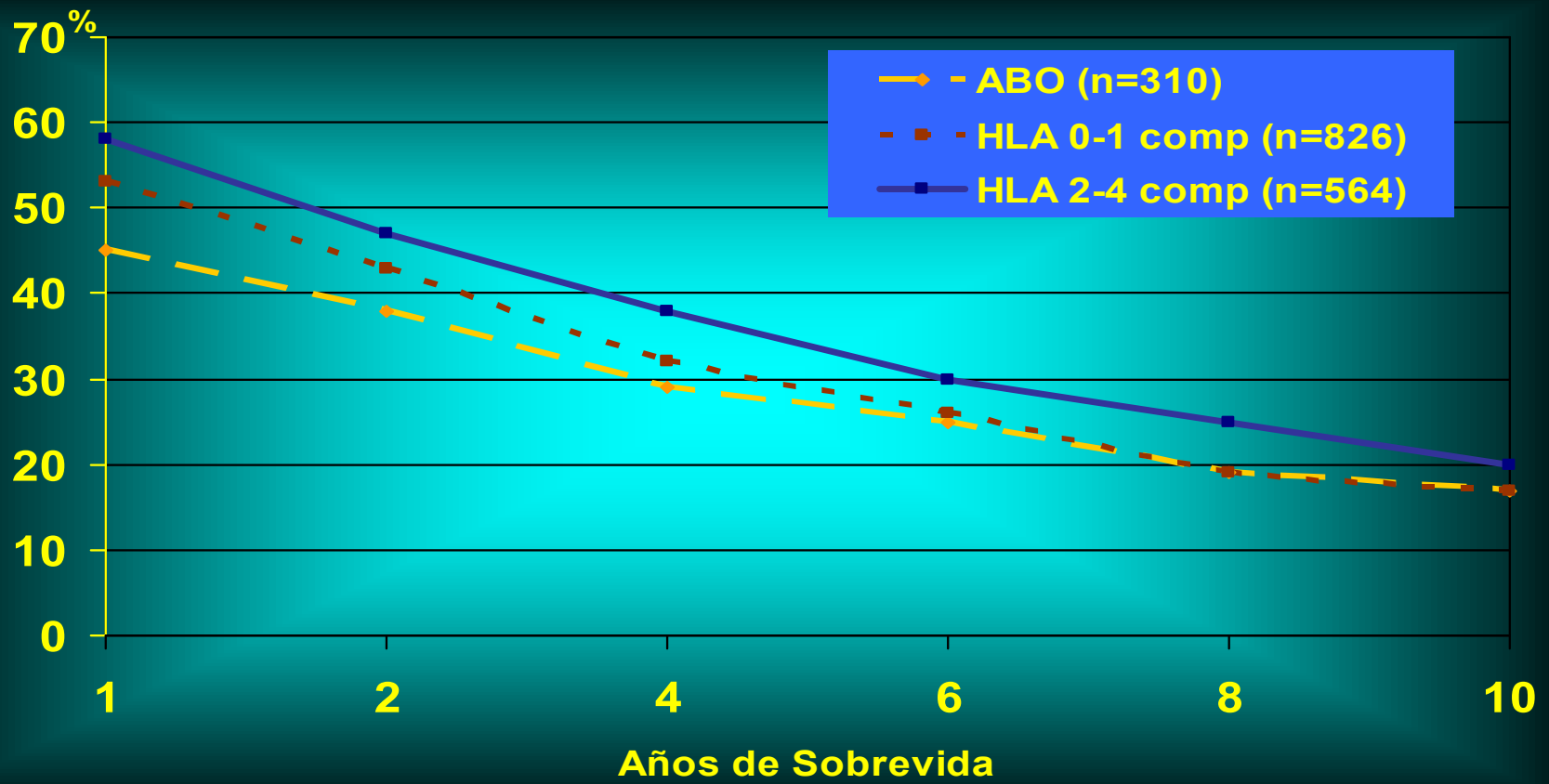


Fig 2. Same results as shown in Fig 1, now plotted on semi-log scale. Observed values for graft survival for the posttransplant years 1, 2, 3, 4, and 5 can be connected by a straight line, indicating a constant rate of risk. The risk for each mismatch grade is expressed as half-life. The 20-year results are projected based on 5-year observations. The expected 20-year survival rates according to numbers of HLA mismatches (MM) are indicated.



Nos referimos en este trabajo, para simplificar el análisis, solamente a ***la supervivencia del injerto renal*** como expresión del éxito del trasplante y no a la supervivencia del paciente.

Es sabido por todos, que en la supervivencia del paciente, intervienen otros factores adicionales, lo cual requiere de consideraciones particulares.

**Leyes, regularidades y/o
principios generales.**

Primera Ley

Desarrollo de la prevención y
enlentecimiento de la
Enfermedad Renal Crónica

$$\alpha \frac{1}{\text{Morbimortalidad en diálisis}}$$

Carácter inversamente proporcional

α → Símbolo de proporcionalidad

Segunda Ley

o de la obligada correspondencia entre Diálisis y Trasplante Renal

$$\text{Grado de desarrollo del Sistema de Diálisis} \propto \frac{\text{Grado de desarrollo del Sistema de Trasplante Renal}}{1}$$

Carácter directamente proporcional

Necesario desarrollo proporcional e interdependencia recíproca entre la Diálisis y el Trasplante Renal

Tercera Ley

Sobre la calidad de la diálisis

$$\text{Morbimortalidad en diálisis} \propto \frac{1}{\text{Supervivencia del injerto}}$$

Carácter inversamente proporcional

Cuarta Ley

Ley del incremento brusco y desproporcionado de centros donadores y de las donaciones de riñones.

Incremento brusco de centros donadores y del número de las donaciones de riñones a trasplantar.

$$\alpha \frac{\text{Cantidad de vísceras desechadas}}{\text{Calidad de las vísceras utilizadas}} \propto \frac{1}{\text{Supervivencia del injerto renal.}}$$

Quinta Ley

^{*}
Calidad en el proceso de
obtención – preservación
– implantación de los
riñones a trasplantar α Calidad del
órgano α Supervivencia del
injerto

Carácter directamente proporcional

- * • Tratamiento de sostén del posible donante
- Técnicas de extracción quirúrgicas.
- Técnicas de perfusión del riñón y calidad de las soluciones a utilizar.
- Técnicas de conservación para el traslado de las vísceras
- Técnicas quirúrgicas de implantación.
- Tiempos de isquemia caliente y fría dentro de límites aceptables para la viabilidad del órgano a trasplantar (< de 24 horas).
- Seguimiento clínico y quirúrgico estrecho en el post operatorio inmediato

Sexta Ley.

Ley de bajo número de trasplantes renales por centro

* Bajo número anual de trasplantes renales α Baja supervivencia del injerto renal.

Carácter directamente proporcional

 * Menos de 25 trasplantes por centro

Séptima Ley.

Ley del incremento brusco y desproporcionado de trasplantes renales con relación al resto del Sistema. Su carácter contraproducente

$$\alpha \frac{1}{\text{Supervivencia del injerto renal}}$$

Incremento brusco y desproporcionado de la cantidad de trasplantes renales

Carácter inversamente proporcional

Octava Ley.

Ley del proceso de distribución de vísceras a trasplantar.

Organización Científica del trasplante renal. Distribución de vísceras basada en las leyes biológicas del trasplante.

$$\alpha \frac{\text{Supervivencia del injerto renal.}}{1}$$

Carácter directamente proporcional

Red de Laboratorios de Histocompatibilidad como esqueleto organizativo y Centro Nacional Coordinador como “cerebro” del Sistema Nacional de Trasplante Renal.

Novena Ley

Ley del tamaño mínimo de la lista de espera para la expresión clínica de la compatibilidad HLA

Cantidad de receptores aptos incluidos en la lista de espera para trasplante renal.

α

Impacto clínico de los estudios de compatibilidad biológica entre donante y receptor.

Carácter directamente proporcional

Décima Ley

Ley del desarrollo armónico del Sistema de Trasplante Renal

Debe lograrse una proporcionalidad y armonía en el desarrollo de los distintos factores que componen al trasplante renal para lograr su efecto clínico de conjunto.

Desarrollo proporcional, simultáneo y sincrónico de factores organizativos, clínicos, quirúrgicos e inmunológicos del trasplante renal.

α

Éxito del trasplante renal.

Carácter directamente proporcional.

Los riñones artificiales posibilitaron el comienzo de los métodos dialíticos, de la misma forma, los medicamentos inmunosupresores hicieron posible el trasplante de órganos y tejidos. Ambos procesos terapéuticos son tecnológicamente dependientes.

Oncena Ley

De las Eras de Inmunosupresión

- Los resultados clínicos del trasplante renal no dependen de un solo factor aislado, sino de una “suma dialéctica” de muchos que se integran en “conjuntos armónicos” diferentes y cada vez más amplios.
- Estos conjuntos o *Eras* se van sucediendo progresivamente en el tiempo y tienen como “marcador” que identifica a cada uno, a un **“medicamento inmunosupresor específico”** y de una generación superior por su efectividad terapéutica, al que caracteriza a la *Era* precedente.
- Cada Era de Inmunosupresión corresponde a un lapso de tiempo determinado y posee porcentajes de supervivencia del injerto, especialmente al año de realizado, que superan progresivamente a los precedentes

Duodécima Ley.

De las Eras de Histocompatibilidad

Cada *Era de Inmunosupresión* se corresponde con el empleo de un conjunto de técnicas de histocompatibilidad más sofisticadas y exactas que las empleadas en la Era precedente, lo que se denomina *Era de Histocompatibilidad*.

Este desarrollo tecnológico contribuye al incremento progresivo de la supervivencia del injerto.

TRASPLANTE RENAL DE CADÁVER

ERAS DE INMUNOSUPRESIÓN	ERAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD	% DE SUPERVIVENCIA 1 año	
		Inicio	Finales
<u>Pre-Azatioprina</u> (ciclofosfamida) Década del 60	Serológica (HLA Clase I) Cross Match	30	40
Azatioprina y Esteroides Década del 70	Serológica (HLA Clase I) HLA Clase II Sensibilización y Cross Match	50	70
Ciclosporina * Esteroides Década del 80	Serológica (HLA Clase I y II) <u>Biología Molecular HLA Clase II</u> Sensibilización y Cross Match por serología y ELISA	70	80
FK-506 * Micofenolato Ac Policlonales Década del 90 al 2005	<u>Biología Molecular (HLA Clase I y II)</u> Sensibilización } Cross Match } <ul style="list-style-type: none"> Citotoxicidad Elisa <u>Citometría de Flujo</u> 	80	95

* Con sus correspondientes dosificaciones en sangre

Corolario

- Para evaluar los resultados de un programa de trasplante renal dado, no basta tener en cuenta el número de trasplantes efectuados, sino también la calidad de los injertos.
- La supervivencia del injerto a corto, mediano y largo plazo, será el marcador esencial de calidad y se tomará como punto de referencia para evaluarla.
- En otras palabras, se compararán los resultados de supervivencia del injerto obtenidos con los esperados en la Era de Inmunosupresión correspondiente al inmunosupresor principal utilizado.

Decimotercera Ley

De la isquemia fría permisible

$$\text{Isquemia fría} > 24 \text{ horas} \propto \frac{1}{\text{Viabilidad de la víscera}} \propto \text{Potenciación de mecanismos inmunológicos de rechazo} \propto \frac{1}{\text{Supervivencia del injerto}}$$

La isquemia fría del riñón a trasplantar nunca superará las 24 horas

Decimocuarta Ley.

o del desarrollo científico técnico y social en general

Avances en otras esferas de
las Ciencias Médicas y de la
Ciencia y la Sociedad en
general

^{*}
 α

Incremento progresivo de la
supervivencia del injerto renal

Carácter directamente proporcional

Cada Era de Inmunosupresión y su complementaria, Era de Histocompatibilidad, forman parte de otro conjunto más amplio, dado por los avances producidos en las Ciencias Médicas y en el contexto del desarrollo científico técnico y económico social de la sociedad en general.

El grado de desarrollo de estos conjuntos se expresará en los resultados de supervivencia del injerto correspondientes.

Decimoquinta Ley

De los factores subjetivos

- Los avances científico-técnicos y organizativos generales del país, se expresarán en cada centro de trasplante, de una manera concreta, de acuerdo a la experiencia asistencial y científica acumulada por cada uno en particular y **la disposición y voluntad de su personal para llevar a cabo esta compleja y sacrificada tarea.**
- **“El efecto centro”** influye de una manera importante en los resultados del trasplante renal.

Decimosexta Ley

o del seguimiento evolutivo sistemático y la rehabilitación

Seguimiento evolutivo (clínico – quirúrgico) sistemático y de por vida del paciente transplantado renal y su rehabilitación.

α

Supervivencia del injerto a corto, mediano y largo plazo

Carácter directamente proporcional