

Artículo

## **El criterio inmunológico de selección para el trasplante renal: Un aspecto científico-ético.**

### **Immunologic choice criterion for renal transplantation: a scientific-ethical issue**

**Roberto Álvarez Hidalgo.** Especialista de I Grado en Inmunología. Hospital Provincial Manuel Ascunce Doménech, Carretera Central Oeste, CP. 70100, AP 144, Camagüey, Cuba.

#### **Resumen**

La insuficiencia renal crónica se considera una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor incidencia (1 / 1000), por lo que constituye un problema de salud en el mundo. En la actualidad es el trasplante renal el tratamiento de elección, el cual representa una innovación tecnológica en el contexto de la Revolución Científico técnica, que ha alcanzado niveles altos de eficacia. Uno de los factores que intervienen en el éxito es la selección inmunológica de la pareja donante-receptor en base a los antígenos principales de histocompatibilidad (HLA). Esto asegura la supervivencia del injerto y el paciente a largo plazo. Los dilemas éticos son frecuentes en la donación de órganos tanto en el caso del donante vivo, como en el del cadáver. En la práctica diaria se realizan preguntas tales como: ¿En qué formas distribuir los órganos de donantes cadáver?, ó ¿El xenotrasplante y el trasplante de donante vivo no relacionado son alternativas válidas? Por tanto se pueden hacer ante la escasez de órganos?. Se han diseñado normas para resolver situaciones que exijan la toma de decisiones. Una correcta selección inmunológica sobre bases científicas y éticas asegura la calidad de vida del trasplantado y soluciona su problema de salud.

Palabras clave: TRANSPLANTE DE RIÑÓN/ ética, normas

#### **Introducción**

La idea de reemplazar deficiencias congénitas, tejidos y órganos enfermos mediante la donación por parte de otros individuos sanos, es una aspiración antigua de la humanidad. Jabolus de Vorágine en la “Leyenda Dorada” escrita en el siglo XIII relata el trasplante del miembro inferior de un esclavo etíope para tratar de sanar a un noble de la iglesia primitiva, realizado por Santos Cosme y Damián. (1)

Muchos enfermos destinados irremediablemente a una muerte segura o a llevar una vida sin calidad, han encontrado la solución a sus problemas, gracias a los progresos de la trasplantología médica en el actual contexto de la Revolución Científico- Técnica.

La era moderna en el trasplante surge en 1952 al ser descubierto el Sistema Principal de Histocompatibilidad, con el cual se conoce mejor la individualidad genética de cada persona, y en 1954 se realiza el primer trasplante renal por Joseph Murria, en el Hospital de Boston. Junto a esto fue necesario desarrollar la inmunosupresión, se pasó de los métodos físicos como las radiaciones (rayos x) a los biológicos, como el drenaje linfático del conducto torácico o la esplenectomía hasta las drogas farmacológicas como la azathioprina y la prednisona.

La actividad del trasplante engendra un problema, porque si bien algunos órganos o funciones simples pueden ser sustituidos por equipos artificiales y alrededor de ello la ciencia y la técnica realizan un denodado esfuerzo, sin embargo, la mayor parte de las veces, ello resulta insuficiente o se hace imposible, entonces, se impone la necesidad del reemplazo por órganos y tejidos de familiares sanos.

En ocasiones se utilizan personas después de fallecidas, pero existen órganos como el corazón y el riñón que soportan mal la falta de suministro de oxígeno y sus células se dañan enseguida, por lo que en estos casos es preferible tomarlos de individuos que se encuentran en estado de muerte encefálica. (2)

La problemática de los enfermos renales adquiere hoy una importancia particular. El trasplante de riñón va siendo ya una práctica generalizada, que ha

alcanzado un nivel de eficacia impresionante. Es la mejor solución para muchos pacientes cuya esperanza media de vida no sobre pasa los diez años, y que necesitan tres sesiones de hemodiálisis cada semana, durante cuatro o cinco horas, como condición indispensable para vivir. Esta situación, como es comprensible, no sólo dificulta la integración social del enfermo, sino que afecta también a otros niveles de su personalidad.

## INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE RENAL.

En 1903 Jensen publicó la primera demostración experimental de la inmunidad en el trasplante, al realizar injertos de células malignas entre ratones. Es en 1944 que Peter Medawar y colaboradores declararon la naturaleza inmunológica del rechazo al injerto. Este fenómeno no era dependiente de anticuerpos circulantes preexistentes en el receptor, sino el resultado de la respuesta inducida secundariamente por un antígeno. Este antígeno fue definido como una sustancia liberada por el injerto, la cual entraña un reconocimiento inmunológico específico por parte del receptor. Este poder antigénico lo exhiben todas las células nucleadas, y determina una sensibilización por parte del receptor, de forma tal que una nueva exposición al mismo tejido producirá un rechazo acelerado a ese injerto secundario.

Numerosos son los avances en este campo en el cual se definieron las características de la respuesta inmune con el reconocimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA: human leucocyte antigen). La obtención de antisueros anti-HLA permitieron tipificar los antígenos HLA leucocitarios por Dausset en 1961; así se realiza una mejor selección donante-receptor para el trasplante renal.

## ASPECTOS ÉTICOS DEL TRASPLANTE RENAL.

Los dilemas éticos han constituido elementos frecuentes en la donación de órganos para el trasplante tanto con donante vivo como donante cadáver. Han existido profundas reflexiones y aproximaciones que han llamado la atención a teólogos y filósofos, entre otros especialistas. En la práctica trasplantológica diaria se realiza preguntas tales como: ¿Cómo distribuir los órganos de

donantes cadáver?, Ó ¿El xenotrasplante y el trasplante de donante vivo no relacionado son alternativas válidas ante la escasez de órganos?. Estas son sólo algunas de las múltiples interrogantes.

La existencia de un marco ético-legal que permita la adecuada conducción de las actividades del trasplante de órganos requiere de la participación multidisciplinaria, ya que existen varias situaciones de conflicto en este campo. (3)

#### ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON EL DONANTE.

El trasplante de riñón puede realizarse con un órgano proveniente de un donante vivo o de un cadáver. En caso de un donante vivo los aspectos morales éticos han sido elementos de discusión constante, especialmente desde que se iniciaron los donantes vivos no relacionados, como medida para aliviar la escasez de donantes cadáver a nivel mundial. Daar ha clasificado a los donantes vivos dentro de 6 categorías. (4)

- Familiares consanguíneos.
- Donantes emocionalmente involucrados (cónyuges).
- Donantes no relacionados con motivaciones altruistas.
- Donantes con recompensas.
- Donantes con sentido comercial no restringido.
- Donantes sometidos a coacción criminal.

La categorías 1-3 cuentan con la aprobación de la mayoría de las sociedades académicas de trasplante. En el caso de la cuarta ha generado discusión, ya que existen países como la India donde algunos equipos de trasplante han justificado su proceder bajo una concepción ética distinta por ser un país de cultura distinta del resto de los países occidentales. (5)

El donante debe dar su consentimiento libre informado y por escrito, especialmente si el tejido no se regenera, debe tener conocimiento sobre los riesgos y consecuencias de la extracción. En cuanto al trasplante vivo no relacionado, está claro que existe un déficit en el número de órganos disponibles, en relación con la demanda de los órganos. (6)

A pesar de que la obtención de órganos a partir de donantes vivos ya de por sí plantea elementos éticos morales importantes, en algunos centros se ha comenzado a desarrollar la donación a partir de donantes vivos no relacionados. (3) Varios estudios han demostrado sobrevidas tan buenas cuando se utiliza un donante vivo no relacionado como un donante cadáver. (7) En Cuba este tipo de donante no se ha utilizado. En la tabla 1 se muestran las ventajas y desventajas que se han señalado con relación a la donación entre vivos no relacionados.

Tabla 1. Trasplante de donante vivo no relacionado.

Ventajas	Desventajas
Baja disponibilidad de cadáver	Comercialización de órganos
Mejor clasificación inmunológica.	Intromisión de intermediarios con fines de lucro.
Trasfusión pretrasplante	Coacción de la libre voluntad del donante.
Cirugía electiva	Búsqueda de publicidad del donante.

La utilización de órganos provenientes de donante cadáver descansa en los principios éticos de autonomía (deseo propio o familiar de donar) y veracidad (trasmisión de información a los familiares para obtener consentimiento). En esa situación se debe ser particularmente cuidadoso en el diagnóstico de muerte cerebral y en la gestión de procura de órganos. Así, ninguno de los integrantes del equipo de trasplante debe participar en el diagnóstico de muerte.

En relación con el xenotrasplante, o sea, la obtención de órganos provenientes de diferentes especies a la humana, la mayoría mantienen una actitud abierta y expectante, dado el continuo crecimiento en el conocimiento de los procesos de tolerancia inmunológica y el desarrollo de nuevas drogas que puedan evitar el rechazo, que ha sido característico de este tipo de trasplante. Al mismo tiempo muchos centros, así como instituciones de defensa de los animales,

consideran que debe tomarse en cuenta los derechos de los animales de experimentación antes de emprender de forma rutinaria este tipo de trasplante.  
(8)

## ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR

De manera general la selección del receptor se realiza basándose en las condiciones clínicas y en la expectativa de mejoría en relación con la condición previa del paciente, independientemente de la edad, procedencia, condiciones psicológicas o éticas. Surgen situaciones controvertidas, con respecto a la edad unos opinan beneficiar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de sobrevivir y rehabilitación usualmente jóvenes, y por otra parte existe prohibiciones explícitas contra la discriminación por edad. En Cuba no se tiene en cuenta la edad para seleccionar un receptor.

En el trasplante renal existe una importante relación dialéctica en el binomio donante-receptor. Por un lado, se encuentra un paciente en estado final de una enfermedad renal, que fija sus esperanzas en el trasplante como única forma de rehabilitación biopsicosocial, y por otro, el donante, con sus variantes: vivo o cadavérico. (9) En el caso del donante vivo, el riñón procede de los familiares o de unas personas no emparentados. Estos tipos de donantes ponen de manifiesto un verdadero problema ético-legal, donde se requieren no sólo leyes biológicas como fundamento básico del trasplante, sino también los factores sociales y morales.

## SELECCIÓN INMUNOLÓGICA DE LA PAREJA DONANTE RECEPTOR PARA TRASPLANTE RENAL

Para lograr una mayor aceptación del aloinjerto (órgano de la misma especie) se requieren dos condiciones fundamentales: el mayor grado de compatibilidad inmunológica y una verdadera inmunosupresión. Actualmente se realizan pruebas inmunológicas para la selección correcta de la pareja donante-receptor: Estas difieren si el donante es vivo o si es cadáver.

Para donante cadáver se realiza:

- Determinación del grupo sanguíneo ABO.
- Pruebas cruzadas (cross- match).
- Tipificación del HLA.
- Grado de sensibilización anti HLA.

Para donante vivo se realiza:

- Determinación del grupo sanguíneo ABO.
- Pruebas cruzadas (cross- match).
- Tipificación del HLA.
- Grado de sensibilización anti HLA.
- Cultivo mixto de linfocitos.

La selección basada en los grupos sanguíneos cumple las mismas reglas de la transfusión sanguínea y a través de esto se evita las reacciones de rechazo hiperagudas.

Regla:

Donante:	A	B	O
Receptor:	A, AB	B, AB	A, B, AB, O

Un principio inmunológico importante es la realización previa de las pruebas cruzadas entre el suero del receptor y las células del donante. Un resultado positivo de las mismas, indica que se están identificando la presencia de anticuerpos clase IgM e IgG anti HLA, que son los responsables de las reacciones vasculares de rechazo hiperagudo. Por tanto en este caso se invalida totalmente el implante. En caso de ser negativo, se puede efectuar el injerto.

El grado de histocompatibilidad entre el donante- receptor, que se obtiene a través del tipaje serológico HLA, constituye el factor más importante de la supervivencia del injerto a largo plazo, independientemente del método de inmunosupresión utilizado. A mayor grado de compatibilidad para los antígenos

HLA, el éxito del trasplante por concepto de supervivencia será mayor, así como para el paciente. (10)

Cuando se busca la compatibilidad del donante vivo emparentado, las posibilidades de éxito son mucho mayores que cuando se busca en el donante cadavérico. En el último caso, el número de receptores en nuestro país es relativamente escaso para la cantidad de donaciones que existen, pues son más de cien antígenos de histocompatibilidad, y en cada paciente se buscan seis. Muchos países han logrado ganar en compatibilidades cuando utilizan donante cadáver por intercambio internacional de vísceras, pero en Cuba no se puede realizar por situaciones inherentes a nuestra región.

El grado de sensibilización se determina cuando el receptor se encuentra en la lista de espera del trasplante. Consiste en enfrentar el suero del paciente a un panel celular proveniente de 20 controles sanos. La finalidad es detectar anticuerpos citotóxicos generados como consecuencias de las transfusiones previas, trasplantes anteriores, etc. Según el por ciento de sensibilización los pacientes se clasifican en No respondedores (0-10%) o Respondedores (11-100%), en estos últimos sensibilizados que desarrollarán reacciones de rechazo más frecuente y fuerte que los No respondedores. Por tanto los no respondedores tienen prioridad a la hora de la selección.

El Cultivo Mixto de Linfocitos (CML) se utiliza sólo en los donantes vivos emparentados. Consiste en enfrentar en vitro las células del donante y el receptor. Un resultado negativo denota que existe aceptación entre ambos tejidos.

Estos principios inmunológicos en la selección de la pareja donante receptor, se basan en leyes biológicas demostradas científicamente y estadísticamente. Por tanto no se pueden violar. La prioridad es según como fueron descrita anteriormente. Su cumplimiento, sin dudas mejorará los resultados en esta actividad. Y así poder enfrentar esta innovación tecnológica con sus problemas éticos generados de forma exitosa.



Entre posibles factores que pueden generar problemas éticos a la hora de realizar la selección de la pareja donante- receptor entre los profesionales relacionados con la actividad está la profundidad en el conocimiento de la biología del HLA y de la respuesta inmune. Si es inadecuada influye negativamente. En este caso pueden predominar aspectos como las condiciones clínicas del receptor u otras de carácter psicológico. Aquí surgen criterios éticos divergentes entre los médicos que hacen prevalecer su opinión en particular. Por tanto queda claro que el líder en la selección es el profesional que más domine el tema, el idóneo sería el especialista en inmunología. De esta forma se evitarían posibles errores en la selección de base no inmunológica.

En particular el trasplante renal donante vivo, se selecciona al donante que se más relación genética posea con el receptor. Cabe señalar, por ejemplo, que por leyes de Mendel, entre hermanos, cada uno tiene el 25% de no ser compatible inmunológicamente con otro hermano, ya que heredaron haplotipos diferentes procedentes de su madre y padre. El 50% de los hermanos son semidénticos y sólo el 25 5 son idénticos genéticamente. He aquí uno de los puntos éticos más polémicos que debe enfrentar el equipo médico para explicar de una forma clara la causa de la aceptación o el rechazo de un hermano como donante. (11)

Se recomienda que el médico debe explicar el por que de la selección de un hermano en particular, haciendo énfasis en la importancia de la similitud biológica para el éxito del trasplante y al mismo tiempo resaltando las condiciones de humanas y de solidaridad de todos los hermanos que dieron su disposición de donar su órgano para salvar una vida.

Las condiciones exigidas para la aceptación de un sujeto donante vivo se basan en criterios médicos estrictos, como ser un sujeto sano, voluntariedad en la acción, estabilidad psicológica y una fuerte motivación familiar. La donación de vivos emparentados es una buena opción, porque cada año nuevos pacientes ingresan las listas de espera de trasplante mientras reciben tratamiento dialítico.

## TRASPLANTE RENAL EN CUBA.

En el mundo se han realizado alrededor de 250 mil trasplantes renales. En Cuba a partir de 1970 se comienza esta actividad y hasta ahora se han efectuado 2 330 trasplantes (Camaguey: 290), los cuales colocan al país en primera línea de los países del Tercer Mundo. Es principio del Plan Nacional de Trasplante que todo paciente tributario de este proceder, lo reciba sin importar sexo, raza, profesión, nivel cultural, porque prima el principio de que la salud es un derecho del pueblo. (12) Los centros de trasplante del país son coordinados por el Centro Coordinador Nacional de la Habana, para la selección además de la afinidad en el Sistema Mayor de Histocompatibilidad, se tienen en cuenta otros factores como son el examen clínico, los medios diagnósticos, para sobre estas bases biológicas y psicosociales llevar a cabo el trasplante renal. (13) Un conjunto de disciplinas se vinculan para desarrollar esta actividad: cirugía, urología, anestesia, psicología, anatomía patológica y nefrología. Todas ellas sobre la base de la inmunología, que trata de lograr el mayor grado de compatibilidad, debido a que el trasplante constituye una violación de las leyes biológicas que posibilitan el surgimiento, desarrollo y la conservación de la vida.

La actividad de trasplante en Cuba se distingue de los otros países porque la moral de la sociedad refleja y fija a través de principios y normas de conducta el humanismo de las personas participantes alrededor del trasplante. El estado socialista se preocupa por utilizar parte del producto nacional bruto en el campo de la salud y en particular en este campo. Este logro es reflejo de la profesionalidad médica y de los principios éticos de la medicina cubana.

## PROYECCIÓN FUTURA DEL TRASPLANTE RENAL.

1. Máximo aprovechamiento de donantes cadáver con muerte encefálica, perfeccionando la detección, traslado, mantenimiento, solidaridad social, colaboración profesional y organización.
2. Flexibilidad en los requisitos exigibles al donante, con aumento del límite superior de edad y utilización de donantes subóptimos.

3. Búsqueda y utilización de fuentes alternativas de órganos. Donantes en paro cardíaco, donantes con accidentes vasculares encefálicos de las unidades de terapias y los donantes vivos relacionados.
4. El xenotrasplante parece ser una solución a mediano plazo, y se han realizado injertos de riñones provenientes de cerdos, pero también es criticado por los ecologistas. (8)

## **Conclusiones**

El trasplante constituye un logro científico técnico, en el cual intervienen múltiples factores, uno de ellos es la selección inmunológica de la pareja donante receptor sobre la base de la mayor histocompatibilidad, garantía de la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo. Esta innovación tecnológica médica plantea nuevos problemas éticos y en consecuencia es necesario tomar conductas que den respuestas adecuadas a dilemas como son la selección de donante vivo o donante cadáver, seleccionar a los pacientes en espera de un trasplante según el número de histocompatibilidades HLA. Por tanto se ha diseñado normas para resolver situaciones que exijan toma de decisiones y en definitiva realizar una correcta selección, que aseguren la calidad de vida del trasplantado como solución a su problema de salud.

## **Summary**

Chronic renal failure is considered one of the non-transmissible chronic illnesses of higher incidence (1 / 1000), constituting a health problem all over the world. Nowadays, it is renal transplantation the treatment of choice, which represents a technological innovation in the context of the Scientific-Technological Revolution that has reached high levels of effectiveness. One of the factors that intervene in the success is the immunologic selection of the donor-receiver couple based on the main antigens of histocompatibility (HLA). This assures the implant and patient's long term survival. The ethical dilemmas are frequent in the donation of organs either in the case of alive or death donors. Daily practice arises questions such as: How can organs from death donors be distributed?, or are xenotransplant and non-related live donor's transplants a valid alternative? Can they be made to face organs shortage?

Norms have been designed to solve situations that demand decision taking. A correct immunologic selection on scientific and ethical bases assures the quality of life of the patient transplanted and solves his health problem.

Key Words: RENAL TRANSPLANT/ ethics, norms

Recibido: 6/1/03    Aprobado: 22/05/03

### **Referencias bibliográficas**

- (1) Mármol A, Herrera VR, Moreno VD. Ética del trasplante. Reflexiones en el campo de la Nefrología. Bioética desde una perspectiva cubana. La Habana: Centro Félix Varela; 1997. p.246 – 53
- (2) Herrera R, Ramírez A. Los problemas éticos en el desarrollo de la Biología y la Medicina contemporánea. Filosofía y medicina. La Habana: Editorial de Ciencias Sociales; 1987
- (3) Weisinger JR, Míán CL, Bellarin – Font E. Aspectos éticos, sociales y económicos en la diálisis y trasplante renal. Insuficiencia Renal Crónica. T1. 1997, vol2: 1833 – 37
- (4) Daar AS, Salahudeen AK, Pinle A. Ethics and commerce in live donor renal transplantation: Clasification of live donor. Transplantation Proceeding 1990; 22:922-24
- (5) Reddy C. Unconventional renal transplantation in India to buy or lit die. Transplantation Proceeding 1990; 22: 910
- (6) Brain WE. Allocation of cadaver kidney: new pressures, new solutions. Am J Kidney 1994; 24:526 – 30
- (7) UNOS scientific registry for organ transplant. UNOS up date 1992; 8:6-8
- (8) Hammer C. Xenotransplantation: Un nouvel espoir pour la transplantation d'organo. Hamburger J. Actualites Nephrologiques. Paris. Medicine-Sciences 1991: 351-363

(9) Rapport FT. "Alternative Sources of Clinically Transplantable Vital Organs".  
Transplantation Proceeding 1993; 25 (1): 42-44

(10) Steve Takemoto BS et al. survival of national shared, HLA – matched  
kidney transplants from cadaveric donors. New England Journal of Medicine  
1992, 327: 834-39

(11) Carravia I. Aspectos éticos del trasplante renal de donante vivo. [Tesis  
para profesor titular.] Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, La  
Habana; 1996.

(12) Leonir N. Entrevista a Nöelle Leonir. El correo de la UNESCO 1994 sep: 5-  
6

(13) Futterman LG. Presumed Consent: The solution to the critical Organ Donor  
Shortage. American Journal of Critical Care 1994 sep; 4(5) 383 - 38