

XV TRASPLANTE DE ORGANOS

DR. MARK G. PERLROTH

Historia

El trasplante de órganos se ha realizado en forma satisfactoria en seres humanos durante más de 40 años,¹ pero en la mayor parte de este tiempo su aplicación ha estado limitada a un pequeño número de centros académicos y sus beneficios se han visto limitados por los efectos colaterales graves de los agentes inmunosupresores y la escasez de donadores de órganos. En la última década ha habido un rápido aumento en el número de centros en los que se realiza el trasplante de órganos, este incremento ha coincidido con la introducción de programas con agentes inmunosupresores nuevos y más eficaces y con el mejoramiento en la supervivencia de los injertos y de los pacientes. En 1981 se realizaba ya trasplante hepático en 88 instituciones, y en la actualidad se practican trasplantes cardíacos en más de 250 centros de todo el mundo.

El trasplante se ha convertido en una alternativa terapéutica viable para muchos pacientes con enfermedades en fase terminal. En esta subsección se considerará el uso satisfactorio del trasplante de páncreas, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y médula ósea. El trasplante renal es considerado en esta subsección en relación con los criterios generales del trasplante de órganos [*ver adelante, Consideraciones generales*], pero se revisa detalladamente en otra parte de la obra. Los procedimientos como el trasplante de piel y córnea, así como las transfusiones de sangre también son formas aceptadas de tratamiento médico, aunque estas modalidades terapéuticas no son revisadas en esta subsección.

El aumento súbito en el número de trasplantes practicados y en la mejoría de los resultados clínicos se debe a los siguientes motivos:

1. Mejoras en las técnicas quirúrgicas.
2. Adelantos en las técnicas de conservación, de manera que pueden obtenerse órganos de donadores localizados en lugares distantes.
3. Legislación para considerar a la muerte cerebral y no al paro cardíaco como definición de muerte, lo que ha aumentado la cantidad de donadores potenciales.
4. Mejoría en la supervivencia de los receptores de trasplante por adelantos en el diagnóstico y

tratamiento de las infecciones y otras complicaciones.

5. Adelantos en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos y del papel de la tipificación de tejidos en el rechazo de los injertos.

6. Adelantos en los programas de inmunosupresión, sobre todo con ciclosporina y tacrolimus (FK506).

7. Reembolso de los costos de los trasplantes por las compañías de seguros.

La educación constante del público y del cuerpo legislativo, y el establecimiento de diversas fundaciones y registros de órganos como la *United Network for Organ Sharing* (UNOS), han contribuido a contar con un número mayor de órganos donados. Las técnicas de trasplante y de obtención de donadores varían en diferentes órganos y se describen en las secciones correspondientes.

Consideraciones generales

DONADORES DE ORGANOS

El rechazo de injertos está muy ligado a marcadores inmunológicos determinados por mecanismos genéticos. Además de los antígenos del grupo ABO y de otros grupos sanguíneos, los antígenos del HLA tienen un papel importante en la determinación de la identidad inmunológica. Los marcadores HLA-A y HLA-B se expresan en la membrana celular de todas las células nucleadas, y su síntesis es codificada por un grupo de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 y que se conocen como complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Este codifica la síntesis de los grupos A y B, así como del C y D (que incluye los subgrupos DR, DQ, y DP).

La mayor parte de los datos relacionados con la histocompatibilidad se han descrito con base en el grado de compatibilidad con HLA-A y HLA-B, aunque se considera que también es importante la compatibilidad con HLA-DR. Un injerto que proviene de un donador ABO-compatible que tiene por lo menos un antígeno HLA compatible, tendría una mayor posibilidad de supervivencia que el injerto de un donador sin antígenos compatibles. El donador de órgano ideal sería un gemelo idéntico, porque en estos pacientes no sólo los fenotipos de HLA son iguales, sino que todos los genes que intervienen (i.e., todo el genotipo) son idénticos. La importancia de la identidad genética y por lo tanto, inmunológica, se pone de manifiesto por el hecho de que un paciente que recibe un injerto de un gemelo idéntico no necesita recibir tratamiento inmunosupresor. Aunque un gemelo idéntico es el donador de órgano ideal, raras veces se cuenta con él. Entre hermanos, sólo uno de cada cuatro tienen posibilidades de tener dos haplotipos HLA en común, la mitad tendrá un haplotipo HLA en común y un de cada cuatro no tendrá ninguno. Los padres compartirán siempre un sólo haplotipo con los hijos.

Los cadáveres son la principal fuente de abastecimiento de órganos para todos los trasplantes, excepto el de médula ósea, y la obtención de órganos de cadáveres suele ser iniciada por el médico que atendió en

vida al difunto. Por lo tanto, todos los médicos deben conocer los criterios para la selección de órganos obtenidos de cadáveres, en vista de que la escasez de órganos sanos es el factor más importante que limita el trasplante. En general, se aceptan las donaciones de pacientes vivos o de órganos obtenidos de cadáveres de uno a 60 años de edad para el trasplante renal, pero sólo hasta los 40 a 45 años de edad para la donación de corazón y corazón-pulmón; en cada caso existen excepciones a estos criterios de edad. Los médicos pueden solicitar datos sobre el donador a las oficinas generales de UNOS (1-804-330-8578) en Richmond, Virginia (EUA), las 24 horas del día. UNOS posee un directorio nacional de receptores potenciales en los centros locales de trasplante.

Las neoplasias malignas generalizadas constituyen una contraindicación para la donación, aunque los órganos de los individuos con tumores primarios del sistema nervioso central o cáncer de la piel (con excepción del melanoma), son aceptables por la rareza con que producen metástasis. La presencia de septicemia, herpes zoster, tuberculosis activa, hepatitis viral o infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), también elimina a los donadores potenciales (aunque en circunstancias especiales algunas instituciones pueden hacer excepciones a esta regla). Los donadores que muestran datos serológicos de infección previa por citomegalovirus (CMV) por lo general son candidatos aceptables, aunque cada vez se hacen mayores esfuerzos para aparearlos con receptores positivos para CMV, para prevenir las infecciones primarias serias por CMV que ocurren cuando los receptores son negativos para CMV y reciben sangre u órganos positivos para CMV.² Las personas que han contraído el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o que tienen un riesgo elevado de adquirir este padecimiento no deben donar órganos. Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático también se consideran una contraindicación, a menos que sean postraumáticas. La traqueítis superficial ocasionada por intubación o la cistitis secundaria a la colocación de sondas vesicales no descarta a los candidatos para donación.

Para el trasplante de algunos órganos vitales (corazón, bloqueo cardipulmonar y la mayoría de los casos que incluyen el hígado o los pulmones) sólo se dispone de cadáveres donadores (en ocasiones se resecan lóbulos pulmonares o porciones de hígado de adultos vivos para donación a niños, en lo que se denomina procedimiento dominó [*ver adelante*, Trasplante de pulmón y corazón-pulmón, Selección de donadores]). En estas situaciones se respeta la compatibilidad ABO, pero no la compatibilidad HLA, debido al abastecimiento tan limitado de órganos donadores. Por otra parte, en el trasplante renal y pancreático se pueden utilizar familiares vivos y cadáveres, tratando que los fenotipos HLA sean compatibles. En el caso del trasplante de médula ósea, la necesidad de obtener el tejido de un hermano con compatibilidad total en sus antígenos HLA ha evitado el uso de cadáveres, aunque en la actualidad se están intentando los aloinjertos de donadores no relacionados y de donadores relacionados parcialmente compatibles.

Para noviembre de 1993, la fundación federal Programa Nacional de Donación de Médula Osea (NMDP) en los EUA, que inició en 1986, había crecido a más de un millón de donadores potenciales con tipificación de HLA-A y HLA-B.³ También se cuenta con tipificación de HLA-DR de 200,000 donadores potenciales. El registro aumenta a una velocidad de 20,000 donadores nuevos cada mes.

Las investigaciones formales en la actualidad son de 170 al mes, y pueden identificarse donadores no relacionados compatibles para HLA-A y HLA-B en el 97 por ciento de las veces.³ Cuando se solicita también compatibilidad HLA-DR, se encuentra un donador compatible en el 54 por ciento de los casos. Para 1993, se habían realizado más de 2,000 trasplantes entre donadores no relacionados compatibles, y estos procedimientos continúan con una frecuencia de 50 a 60 por mes. Los donadores potenciales de médula ósea pueden comunicarse a la línea directa del NMDP (1-800-627-7692) en Minneapolis, Minnesota (EUA) para mayor información.

Todos los procedimientos de trasplante, con la posible excepción del trasplante de médula ósea, entrañan los riesgos relacionados con la anestesia general para el receptor y, cuando se trata de un donador vivo, también para éste.

DONADORES Y RECEPTORES

En 1984 se creó la UNOS en EUA, una organización privada y federal que proporciona servicios a las organizaciones que buscan o proporcionan órganos y que vigila la actividad de trasplante en ese país. Mantiene una gran base de datos clínicos, establece los lineamientos de consenso para los trasplantes y realiza gran cantidad de actividades educativas para aumentar la aceptación de la donación de órganos por parte del público.⁴

Para finales de 1992 existían 29,000 registros de trasplante de órganos en los Estados Unidos, representando un incremento del 81 por ciento desde 1988.⁵ Los incrementos relativos consistieron en 1,277 por ciento para el trasplante de pulmón, 262 por ciento para el trasplante de hígado y 162 por ciento para el trasplante de corazón. El aumento en la frecuencia de trasplantes únicos y dobles de pulmón (ver adelante) produjo una reducción en los candidatos para recibir bloques de corazón-pulmón. La población afroamericana tuvo un lugar desproporcionado en la lista de espera de trasplante de riñón, lo que refleja la mayor frecuencia de enfermedad renal terminal en este grupo de población.

El periodo de espera antes del trasplante ha aumentado al incrementarse el número de receptores y permanecer relativamente constante el de donadores.⁵ La lista de espera para un trasplante de hígado era en promedio de 67 días (en 1991), la de un trasplante de corazón-pulmón, de 543 días (en 1990). Las tasas de mortalidad mientras se encontraban en la lista de espera fueron más altas para quienes esperaban un trasplante de corazón o corazón-pulmón (12 a 15 por ciento) y de hígado (nueve por ciento) que para quienes esperaban un trasplante de riñón (cuatro por ciento) o de páncreas (tres por ciento).

De 1988 a 1991 el número de órganos de cadáver y de donadores vivos aumento en 11 y 25 por ciento, respectivamente.⁶ La principal causa de muerte en los donadores finados fue la enfermedad cererovascular. Se recuperaron los riñones del 94 por ciento de los donadores, los hígados del 70 por ciento, los corazones del 47 por ciento y los páncreas del 24 por ciento. Sin embargo, los pulmones se obtuvieron solo en un ocho por ciento y los bloques de corazón-pulmón en un uno por ciento. La edad de

los donadores cadaver ha aumentado en forma constante: el número de donadores de 50 a 64 años de edad aumentó en este intervalo de 11 a 15 por ciento. También se ha encontrado un incremento de 15 a 30 por ciento en el número de donadores afroamericanos, hispánicos y asiático-americanos.

El aumento en la población de pacientes y donadores de todos los segmentos de la sociedad obliga a concientizar al público y a los profesionistas médicos sobre que el trasplante de órganos es un tratamiento comprobado y válido. Cada vez es más claro que el trasplante de órganos ofrece oportunidades benéficas que no pueden alcanzarse con los tratamientos tradicionales.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Excepto por los casos de donación de órganos entre gemelos idénticos o en el caso especial de un trasplante en un individuo con inmunodeficiencia severa combinada, todos los receptores de trasplante requieren un esquema inmunosupresor para impedir el rechazo del injerto. El esquema ideal consistiría en un periodo breve de tratamiento con agentes inmunosupresores para crear la llamada ventana libre de rechazo y poder realizar el trasplante, obteniéndose tolerancia permanente del huésped al injerto. Sin embargo, aún no se ha alcanzado este ideal. En diferentes centros se utilizan diversos esquemas, que consisten en los siguientes agentes o procedimientos, solos o combinados: (1) corticosteroides, como prednisona, (2) medicamentos citotóxicos, como azatioprina y ciclofosfamida, (3) radioterapia con rayos X, (4) globulinas antilinfocitos y globulinas antitimocitos, (5) ciclosporina, y (6) nuevos agentes como el tacrolimus, el micofenolato mofetil y la rapamicina.

Corticosteroides

En casi todos los programas de inmunosupresión se administran corticosteroides combinados con ciclosporina o agentes citotóxicos. Al principio se administra prednisona por vía oral en una dosis elevada (0.5 a 1.5 mg/kg/día), posteriormente la dosis se reduce gradualmente hasta 5 a 10 mg/día. En caso de que ocurra una reacción de rechazo grave, se administra metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 500 a 1,500 mg/día durante dos a tres días.

Son bien conocidos los efectos colaterales de los corticosteroides, e incluyen fascies cushinoide, psicosis, cataratas, fragilidad de la piel, atrofia muscular, intolerancia a la glucosa, disminución de la resistencia a las infecciones, necrosis avascular de los huesos con artritis dolorosa y osteoporosis. En los niños, los corticosteroides producen cierre prematuro de la epífisis y alteran el crecimiento.

Agentes citotóxicos

La azatioprina es el fármaco que más se utiliza en pacientes que son sometidos a trasplante de órganos. La dosis de mantenimiento es de 0.5 a 1.5 mg/kg/día por vía oral, dependiendo de la tolerancia hematológica; el recuento de leucocitos debe mantenerse en el orden de 4,000 a 4,500/mm³. Los efectos colaterales, como anemia leve y trombocitopenia no son raros, aunque no suelen producir síntomas. En

raras ocasiones, la administración de azatioprina produce hepatitis.

Se ha utilizado ciclofosfamida en dosis altas para preparar a pacientes para trasplante de médula ósea. En ocasiones se utiliza en lugar de la azatioprina, si ocurrió hepatotoxicidad. La cistitis intersticial es una complicación reconocida de la ciclofosfamida.

Radioterapia

La aplicación de radioterapia con rayos X en dosis suficientes para producir aplasia medular es el tratamiento estándar en los pacientes leucémicos que son sometidos a trasplante de médula ósea. El renovado interés en la radiación linfóide total como un método que permita el trasplante de órganos se ha dirigido a receptores de trasplante renal con antecedente de haber recibido múltiples injertos, de estar muy sensibilizados, así como en algunos casos de trasplante de corazón que no han respondido en forma adecuada a los agentes inmunosupresores. También se ha utilizado la radiación local en el riñón trasplantado para tratar el rechazo.

Globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas

Se han obtenido globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas de diversos mamíferos, como el caballo, la rata y el conejo. Estas globulinas casi siempre son impuras y se utilizan inmediatamente antes o durante el periodo de trasplante inicial, o en casos de rechazo resistente a otros medicamentos. Antes su aplicación estaba limitada por el dolor intenso que producen en los sitios de inyección intramuscular, pero en la actualidad existen fórmulas para aplicación intravenosa. La enfermedad del suero puede complicar el tratamiento, pero por fortuna esta complicación no es común.

Los adelantos en la tecnología de anticuerpos monoclonales permiten convertir en blanco subgrupos específicos de linfocitos, y en la actualidad se cuenta con preparaciones intravenosas de anticuerpos dirigidos contra antígenos linfocíticos específicos. El OKT3 (también conocido como anti-CD3), un anticuerpo monoclonal comercial contra el receptor CD3 de las células T, se utiliza mucho en el momento del trasplante y para el tratamiento del rechazo severo o refractario. Sin embargo, resulta muy costoso (\$3,000 dólares por un ciclo de 10 días). Debido a que activa los receptores CD3, puede ocurrir liberación masiva de citocinas, causando fiebre, hipotensión, diarrea y meningitis aséptica. Cerca de la cuarta parte de los pacientes desarrollan anticuerpos contra OKT3. Estos anticuerpos pueden causar respuestas alérgicas después de una segunda exposición al agente, o si están presentes en títulos mayores de 1:1,000 pueden neutralizar la acción del OKT3.

Ciclosporina

La identificación y reconocimiento de las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina por el Dr. Jean Borel y colaboradores a principios de la década de los 70 y las pruebas clínicas subsecuentes con este medicamento facilitaron su aprobación por la FDA en 1983, como una forma específica de

inmunoterapia farmacológica para pacientes sometidos a trasplantes de órganos.

La ciclosporina es un compuesto cíclico de 11 aminoácidos, muy lipofílico. No posee efectos citotóxicos sobre la médula ósea y otros tejidos de replicación rápida. Al parecer, sus efectos principales consisten en inhibir la producción de interleucina-2 (IL-2) y suprimir el desarrollo de células T cooperadoras y células T citotóxicas. El medicamento no parece tener efectos sobre la actividad de células T supresoras, aunque algunos estudios indican que aumenta esta actividad; en cualquier caso, el uso de ciclosporina no modula la producción de anticuerpos por linfocitos B presensibilizados.⁷

El mecanismo subcelular de la acción del medicamento se conoce ahora un poco mejor que antes. En condiciones normales, la proliferación de células T es desencadenada por la presentación de un antígeno por un macrófago a un receptor de la célula T. Este proceso inicia la síntesis de IL-2, un factor de crecimiento autócrino que estimula receptores espec de IL-2, que a su vez promueven la proliferación clonal de un subtipo específico de células T. La señal para la activación nuclear de la producción de IL-2 es la calcineurina, una fosfatasa citoplasmática.

El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la calcineurina, inhibiendo la formación de IL-2 y aboliendo la respuesta cooperadora de las células T. Aunque la calcineurina está presente en todos los tipos celulares, su baja concentración en las células T hace que estas sean especialmente vulnerables a la acción de la ciclosporina.⁸

La ciclosporina se administra por vía oral, dos a tres veces al día en dosis inicial de 10 a 17 mg/kg/día; las dosis de mantenimiento suelen ser mucho más bajas (2 a 5 mg/kg/día en dos dosis divididas). Sus concentraciones en la sangre son máximas 3 a 4 horas después de su administración. Su absorción y metabolismo son irregulares. Existe una amplia variación intra e interpaciente (dos a 80 por ciento) en la farmacocinética y los niveles estables. La mayor depuración del medicamento ocurre durante el día, con niveles basales vespertinos menores de los matutinos.⁹ La depuración de ciclosporina también disminuye con el tratamiento prolongado.¹⁰ Las dosis deben ajustarse en forma individual para mantener concentraciones séricas constantes de 50 a 150 ng/ml. La afinidad del medicamento por los eritrocitos hace que las concentraciones sanguíneas sean tres a cinco veces más altas que sus concentraciones en el plasma. El medicamento se degrada por el sistema de citocromos P₄₅₀ y se excreta exclusivamente en el hígado; por lo tanto, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha descrito un número cada vez mayor de interacciones farmacológicas. Los fármacos que aumentan las concentraciones de ciclosporina circulante incluyen los antibióticos: eritromicina, ketoconazol, doxiciclina, imipenema-cilastatina, itraconazol, norfloxacin y ticarcilina; los bloqueadores de los canales de calcio diltiazem, verapamil, nifedipina y nifedipina; los productos hormonales tamoxifén, danazol, andrógenos, estradiol, corticosteroides y anticonceptivos orales; los bloqueadores de los receptores H₂, como la cimetidina y la ranitidina; y otros medicamentos, como la warfarina, la acetazolamida, la metoclopramida, el alcohol etílico y la amiodarona. Los fármacos que disminuyen las concentraciones séricas de ciclosporina incluyen los antibióticos rifampicina y nafcilina y los anticonvulsivos

difenilhidantoína, carbamacepina, fenobarbital, ácido valproico, primidona y metosuximida; el omeprazol y la sulfipirazona también han sido implicados.^{11,13} El uso de lovastatín en pacientes que reciben ciclosporina se ha asociado con rhabdomiolisis. También se han atribuido casos aislados de síndrome urémico-hemolítico asociados al uso de este medicamento.

La administración de ciclosporina ha mejorado notablemente la supervivencia del injerto en los trasplantes renal, hepático, cardíaco, pulmonar, y cardiopulmonar, sobretudo en casos con poca compatibilidad. Cuando ocurre el rechazo, es menos grave que en los pacientes que no reciben ciclosporina, y la necesidad de administrar tratamiento con corticosteroides en dosis altas es menor. Esta disminución en la necesidad de administrar corticosteroides, junto con el hecho de que la ciclosporina no suprime la función de los granulocitos, ha reducido la frecuencia de infecciones mortales. Los beneficios de la ciclosporina han sido menos notables en receptores de trasplante de médula ósea, en pacientes mayores de 55 años de edad y en diabéticos que han recibido trasplante renal.

El efecto colateral grave más común de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. En la actualidad, la administración de ciclosporina debe suspenderse en 10 a 20% de los pacientes que son sometidos a trasplante renal o cardíaco por presentar alteraciones en la función renal.¹⁴ Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la azoemia lentamente progresiva o estable permite seguir administrando el medicamento. La elevación aguda en la concentración sanguínea del medicamento es una causa de disminución de la función renal, aunque esta alteración renal suele corregirse de inmediato al disminuir la dosis. La pérdida progresiva de la función renal es un problema más serio y puede iniciarse inmediatamente después de comenzar el tratamiento y prolongarse por años, inclusive más allá de la duración del órgano trasplantado, a pesar de que se tenga cuidado de mantener las concentraciones sanguíneas terapéuticas del medicamento. La detección de la nefrotoxicidad suele depender de la sensibilidad de los estudios de función renal que se utilicen: la determinación de las concentraciones séricas de creatinina y la depuración de creatinina suelen subestimar el descenso en la tasa de filtración glomerular.¹⁵ La administración concomitante y frecuente de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (v.gr., indometacina) o de antimicrobianos, como anfotericina B, aminoglucósidos, trimetoprim, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol y posiblemente cefalosporinas,¹⁶ empeora en forma sinérgica la función renal y tiene un papel muy importante en el desarrollo de nefrotoxicidad postrasplante temprano en algunos pacientes.

La hipertensión arterial también es un efecto colateral frecuente y requiere tratamiento en dos tercios o más de los pacientes tratados con ciclosporina. Se desconoce su mecanismo preciso, pero es posible que esté relacionado con la disfunción renal.¹⁵ La hepatotoxicidad es otro de los efectos colaterales potencialmente graves; sin embargo, sólo ocurre cuando se utilizan las dosis más altas de ciclosporina y es reversible al disminuir la dosis. Otros efectos colaterales son hirsutismo, temblor, anorexia a hiperpasia gingival.^{7,16} También puede ocurrir cefalea.

Las consecuencias metabólicas de la administración de ciclosporina en los receptores de trasplante renal incluyen mayor incidencia de diabetes mellitus postrasplante¹⁷ y niveles elevados de lipoproteínas de

baja densidad (LBD); tales efectos ocurren de manera independiente a la administración de corticosteroides.¹⁸

A pesar de sus efectos colaterales, la administración de ciclosporina ha mejorado los resultados clínicos y ha permitido evitar los efectos tóxicos relacionados con los esquemas tradicionales a base de dosis altas de prednisona y azatioprina. En la actualidad, casi todos los grupos especializados en trasplantes administran ciclosporina como parte del llamado triple tratamiento. Este enfoque combina ciclosporina con azatioprina y dosis bajas de prednisona para aprovechar las ventajas del efecto sinérgico de estos fármacos, al mismo tiempo que se reduce al mínimo la toxicidad relacionada con cada medicamento. Los beneficios del fármaco han alentado a muchos grupos a iniciar programas de trasplante.

Tacrolimus (FK506)

El nuevo medicamento autorizado, tacrolimus, es un macrólido de origen micótico con acciones muy semejantes a las de la ciclosporina. Al igual que ésta última, el tacrolimus se une a una proteína citoplásmica e inhibe a la calcineurina, evitando la activación de las células T mediada por IL-2. Solo el 25 por ciento del medicamento se absorbe por vía oral. Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus es metabolizado por el sistema de citocromos P₄₅₀ en el hígado y excretado en la bilis.¹⁹

Los estudios sobre tacrolimus en el trasplante de riñón e hígado han mostrado que la supervivencia del injerto con el medicamento es igual o ligeramente superior a la de los esquemas a base de ciclosporina.²⁰ También se ha usado tacrolimus para salvar el injerto en casos de rechazo refractario.²¹

Los efectos adversos del tacrolimus son semejantes a los de la ciclosporina e incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperglucemia, cefalea e hipertensión. La hipertensión es un poco menos frecuente y la cefalea un poco más que con la ciclosporina. Además, pueden ocurrir trastornos gastrointestinales o hipocalcemia, y se ha reportado un trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT).²² Los medicamentos que afectan al sistema de citocromos P₄₅₀ tienen efectos sobre la depuración de tacrolimus que son análogos a los de la depuración de ciclosporina [*ver antes*, Ciclosporina].

El tacrolimus puede administrarse por vía oral (0.15 a 0.3 mg/kg/día) o parenteral (0.05 a 0.10 mg/kg/día). Se recomiendan concentraciones séricas de 0.5 a 3.0 ng/ml como tratamiento de mantenimiento después del trasplante de hígado.²³

Rapamicina

La rapamicina, otro medicamento de origen micótico, ha demostrado prevenir o revertir el rechazo agudo y la enfermedad vascular del injerto en animales. Aunque se une a la proteína fijadora de FK506, su principal mecanismo de acción está mediado no por la unión a la calcineurina, sino por el bloqueo de la acción de factores de crecimiento para la célula T. Detiene la progresión de la fase G1 del ciclo celular a

la fase S. Este efecto se dirige solo a las células que proliferan en respuesta a factores de crecimiento como la IL-2, y no evita la replicación de otras células de división rápida. Por lo tanto, el mecanismo de acción de la rapamicina complementa los de la ciclosporina y el tacrolimus.²⁴

Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil, un medicamento inmunosupresor que en la actualidad se encuentra en estudios clínicos de fase III, es un profármaco que se convierte in vivo a ácido micofenólico. Este compuesto bloquea la síntesis de guanosina, una purina. Tanto las células T como B dependen de la guanosina para la síntesis de ADN, así como para la producción de moléculas glucoproteicas de adhesión a la superficie celular. Las células no inmunológicas pueden usar la vía alterna de síntesis de guanosina, por lo que son menos sensibles al medicamento. Debido a que el micofenolato mofetil evita la proliferación de linfocitos a un nivel diferente a los atacados por otros medicamentos inmunosupresores, este medicamento puede tener un efecto más selectivo que otros y un efecto sinérgico al combinarse con ellos. Es posible que demuestre ser útil en el tratamiento o prevención del TLPT asociado con virus Epstein-Barr (VEB).²⁴

Costos

El costo anual del tratamiento inmunosupresor varía de 4,000 a 5,000 dólares.²⁵ Se ha sugerido el uso rutinario de esquemas que ahorran ciclosporina, que incluyen medicamentos como ketoconazol y diltiazem, tanto por los efectos antimicóticos y antihipertensivos de estos fármacos como para reducir el uso y costo de la ciclosporina.^{26,27}

COMPLICACIONES

Infecciones

Las infecciones siguen siendo la causa más importante de muerte en los receptores de trasplante. Estos pacientes padecen inmunosupresión crónica, por lo que se encuentran débiles y expuestos a que las infecciones evolucionen de manera fulminante. Los cuadros de fiebre sin causa justificada y los síntomas localizados de aparición reciente deben considerarse con seriedad e investigarse en forma exhaustiva. La frecuencia y la gravedad de las infecciones agudas es mayor en los momentos de inmunosupresión máxima, esto es, durante el periodo inmediato al trasplante y durante el tratamiento del rechazo. Es importante recordar que al añadir nuevos medicamentos para tratar infecciones puede alterarse el metabolismo de la ciclosporina o aparecer efectos colaterales adversos como nefrotoxicidad sinérgica.

Las infecciones bacterianas son la complicación más común, y suelen deberse a microorganismos oportunistas, como *Legionella*, *Serratia*, *Listeria*, *Acinetobacter* y microorganismos acidorresistentes, como *Nocardia* y micobacterias atípicas. También ocurren infecciones micóticas, a menudo producidas por *Aspergillus* y *Candida*. Se han reportado infecciones por protozoarios, como la toxoplasmosis, e infecciones parasitarias, como estrongiloidosis. Pueden ocurrir infecciones por *Pneumocystis carinii*,

que se consideraba como protozooario antes de que los análisis del ARN ribosómico revelarán que es un hongo,²⁸ el tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol ha sido eficaz para reducir su incidencia.²⁹

Las infecciones por virus como el herpes simple y el herpes zoster son frecuentes y difíciles de resolver. El tratamiento con aciclovir por vía intravenosa se ha utilizado de manera específica en los pacientes con infecciones más graves y que padecen alteraciones importantes en su estado de nutrición o de bienestar. Asimismo, pueden ocurrir infecciones por CMV, que representan nuevas infecciones introducidas por el tejido del donante o reactivaciones de infecciones previas. Las infecciones leves por CMV pueden manifestarse tan sólo por fiebre y leucopenia asintomática o por hepatoesplenomegalia. Sin embargo, es más probable que en los receptores sin infección previa por CMV aparezca un padecimiento más grave con la infección primaria, que con la reactivación de la misma en trasplantes de tejidos de donadores positivos al CMV. Tales infecciones pueden ocasionar neumonías graves, enteritis hemorrágica severa o retinitis con ceguera. Cuando es posible, los receptores potenciales de órganos que son seronegativos para CMV deberán recibir transfusiones de sangre y trasplantes de órganos sólo de donadores seronegativos para CMV. Las infecciones por el VEB, otro herpesvirus, se han relacionado con el desarrollo de linfomas en pacientes trasplantados (ver adelante). Las infecciones por virus de la hepatitis B también representan un problema, sobre todo en receptores de trasplante renal y en pacientes con hepatitis fulminante viral o cirrosis poshepatitis sometidos a trasplante de hígado. Aunque la disponibilidad de la vacuna contra la hepatitis B ha resuelto en gran parte el problema entre los pacientes con trasplante de riñón, la hepatitis B sigue siendo un problema importante en el trasplante hepático de pacientes con insuficiencia hepática fulminante o cirrosis posnecrótica secundaria a infección por este virus.³⁰ En la actualidad, la hepatitis C, que es causa importante de hepatitis postransfusión, puede ser detectada mediante el análisis de los anticuerpos contra el virus. Por desgracia, el desarrollo de tales anticuerpos puede retrasarse semanas o meses después de la infección, limitando la sensibilidad del estudio.

Las preparaciones de virus vivos, como las vacunas de sarampión-parotiditis-rubeola y las de polio oral, están contraindicadas en receptores de trasplantes o familiares inmediatos. Se sugiere la protección contra la polio por medio de la vacuna inactivada. También debe emplearse la vacuna recombinante contra hepatitis B (de preferencia antes del trasplante), aunque las respuestas de anticuerpos en los receptores de un trasplante son menores que las de las personas normales. Deben administrarse vacunas antineumocócicas y anuales contra la influenza, pero los títulos de anticuerpos disminuyen con rapidez. Debido a que algunos reportes asocian la aplicación de refuerzos contra tétanos-difteria a rechazo del órgano, se recomienda que cuando esté indicada la profilaxis antitetánica, solo se use inmunoglobulina antitetánica.³¹

Neoplasias malignas

La frecuencia de las neoplasias malignas es de 30 a 100 veces mayor en los receptores de trasplantes que en la población general. Algunas de las enfermedades malignas que ocurren con mayor frecuencia

aparecen en forma espontánea, como el cáncer de piel y el de cérvix uterino.³² Por otra parte, los carcinomas de colon, mama, próstata y pulmón no son más frecuentes en los receptores que en la población general.³³ Otros tumores que ocurren con mayor frecuencia representan recurrencias en los casos en que el trasplante fue realizado para sustituir órganos que habían sido extirpados por estar invadidos de tejido tumoral. Por ejemplo, el hepatoma y el colangiocarcinoma han tenido recurrencia en pacientes que han sido sometidos a hepatectomía y trasplante de hígado,³⁴⁻³⁶ y la leucemia ha recurrido en pacientes que han recibido trasplantes de médula ósea.^{37,38} También se originan neoplasias malignas cuando se implantan tumores ocultos en el órgano donador en forma accidental. De esta manera, se han implantado carcinomas broncogénicos metastásicos al riñón y carcinomas renales no sospechados.³⁹ En condiciones normales, estos aloinjertos tumorales serían rechazados por el huésped. Sin embargo, cuando la inmunosupresión es eficaz estos tumores crecen y producen metástasis. El tratamiento de estos tumores suele incluir la extirpación del trasplante y la suspensión de la inmunosupresión.

Además de la recurrencia leucémica en las células del receptor, han ocurrido casos de leucemia aguda en las células donadas previamente sanas de pacientes con leucemia que fueron sometidos a trasplante satisfactorio de médula ósea. Este fenómeno, conocido como transfección, está bien comprobado y plantea dudas importantes en relación con la patogenia y la etiología de la leucemia.^{37,38}

Linfoma El linfoma de células grandes es una complicación bien reconocida del trasplante,³² también conocido como TLPT. Aunque estos tumores se parecen al linfoma agresivo en lo que se refiere a sus características histológicas y evolución clínica, se han observado algunas manifestaciones características.

Casi todos los casos de TLPT han ocurrido en individuos que tienen evidencia de infección por VEB. Tal evidencia consiste en la elevación de los títulos de anticuerpos y la identificación del genoma viral en los núcleos de las células del linfoma.^{40,41} Se ha utilizado análisis de los fragmentos de restricción polimórfica para definir en mayor medida el ADN viral en pacientes con TLPT asociados con el VEB. En cerca del 40 por ciento de las muestras estudiadas se encontró que el ADN del VEB no sólo existía en una forma circular característica de infección latente, sino también en una forma lineal característica de replicación viral activa.⁴²

Además de estar relacionados con infecciones por VEB, los tumores suelen ser multifocales, y cuando se examinan diferentes focos en el mismo paciente cada foco es monoclonal pero no es idéntico inmunológicamente a los focos distantes. Por lo tanto, los tumores son oligoclonales, más que monoclonales.⁴⁰ Aunque se han identificado linfomas oligoclonales en los pacientes no inmunosuprimidos, estos son poco frecuentes.

Al principio se consideró que los casos de TLPT eran más frecuentes en pacientes que recibían ciclosporina que en aquellos que recibían otros fármacos inmunosupresores. Sin embargo, esta suposición no ha sido comprobada por la práctica, sobre todo a medida que las dosis de ciclosporina utilizadas han disminuido en los últimos años. El desarrollo de TLPT ha sido asociado con inmunosupresión de causas diversas. Por ejemplo, el uso de OKT3 se ha relacionado con un riesgo

elevado de desarrollo de tumores cuando se utiliza en dosis acumulativas mayores de 75 mg.⁴³ Además, estos tumores han sido observados en pacientes con muchos tipos de inmunodeficiencias, incluyendo aquéllas asociadas con trastornos congénitos, enfermedades infecciosas (v. gr., SIDA) y trastornos malignos (v. gr., enfermedad de Hodgkin), así como en pacientes con inmunosupresión farmacológica que no son receptores de trasplantes.⁴⁴ El TLPT suele originarse en las células B, aunque se han descubierto TLPT de células T hasta en el 14 por ciento de los pacientes.³³ En algunos tumores de células T se demuestra VEB.⁴⁵

El TLPT ocurre con frecuencia en sitios extraganglionares, como el sistema nervioso central.³² El tratamiento con radioterapia ha tenido éxito en los tumores monofocales. Un grupo de investigadores informó la regresión satisfactoria de las lesiones en la mayoría de 17 pacientes con esta complicación después de disminuir o suspender el tratamiento inmunosupresor; aunque algunos de estos trasplantes terminaron perdiéndose por rechazo, no ocurrió así con la mayoría.⁴¹ Los TLPT que son refractarios a la reducción de la inmunosupresión en raras ocasiones responderán a la quimioterapia. En vista de la participación posible de las infecciones por VEB en la etiología del TLPT, se ha intentado el tratamiento con aciclovir o ganciclovir⁴⁷ en dosis altas. Alrededor de la tercera parte de los pacientes con TLPT se recuperan. Los enfermos tienen un mejor pronóstico cuando el tumor es policlonal y ocurre pronto después del trasplante.

Aún se discute si el TLPT que aparece después del trasplante representa un verdadero linfoma o sólo la evolución de un síndrome linfoproliferativo que no se logra controlar por la inmunosupresión de las células T del huésped. Sin embargo, parece ser que la administración más adecuada de fármacos inmunosupresores tiene como resultado una menor incidencia de estos tumores.

Trasplante de páncreas

El primer trasplante de páncreas se realizó en 1966. Desde entonces, se han llevado a cabo más de 4,800 trasplantes de páncreas. Sólo en 1989 se efectuaron 412 trasplantes, y desde 1990 se realizan alrededor de 700 por año.⁴⁸ El 90 por ciento se realizan en forma simultánea con trasplante renal. Los órganos de cadáver han proporcionado el 94 por ciento de las donaciones. El interés cada vez mayor por el trasplante pancreático ha sido impulsado por las nuevas técnicas para tratar los efectos deletéreos de las secreciones pancreáticas exócrinas y por los mejores recursos inmunosupresores, en particular la ciclosporina.⁴⁹

Aunque el trasplante del páncreas se reservó inicialmente para diabéticos insulín dependientes urémicos en espera de trasplante renal, en la actualidad se han practicado aloinjertos pancreáticos en diabéticos con complicaciones extrarrenales graves. Los pacientes con diabetes lábil (esto es, con niveles altos de hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] que tienen más de dos episodios de hipoglucemia al mes) constituyen uno al 10 por ciento de estos pacientes y requieren un mejor control del que se logra con el manejo estricto de insulina.⁵⁰ Por ejemplo, el riesgo de ceguera en los diabéticos con retinopatía progresiva que no responde

al tratamiento médico óptimo puede sobrepasar los riesgos del trasplante.⁵¹

TECNICA QUIRURGICA

Se han intentado dos enfoques diferentes para el trasplante pancreático. Uno de ellos consiste en aislar los islotes de Langerhans del tejido pancreático fetal por medio de ingestión enzimática y luego inyectarlos en la vena porta o umbilical del receptor, para que a partir de ésta se alojen en el hígado. Hasta el momento, este enfoque ha sido satisfactorio en humanos sólo cuando se trasplanta un aloinjerto (que consiste en islotes obtenidos del propio páncreas del paciente en el momento de la pancreatectomía por pancreatitis crónica) o se emplea tejido pancreático fetal. De 183 casos informados en los que se trasplantaron aloinjertos de islotes pancreáticos, solo 23 se volvieron independientes a la insulina.⁵²

El otro método para el trasplante de páncreas ha sido trasplantar el tejido pancreático intacto, ya sea el páncreas entero o sólo el cuerpo y la cola. El uso de la última técnica, incluyendo la arteria y la vena esplénica, simplifica la anastomosis vascular a los vasos ilíacos externos en la fosa ilíaca. Este procedimiento permite también que los donadores vivos conserven la función pancreática exócrina y endócrina residual.

Un problema importante en el trasplante del tejido pancreático ha sido el daño producido por los efectos corrosivos de las secreciones exócrinas del páncreas. Se han realizado diversos intentos para controlar este drenaje exócrino. La anastomosis del conducto pancreático (y el duodeno adyacente) a la vejiga del receptor es la más popular de las técnicas quirúrgicas actuales y se utiliza en el 95 por ciento de los casos en los Estados Unidos. Una técnica alternativa incluye el drenaje del conducto pancreático al intestino, en lugar de la vejiga. Una tercera técnica, más popular en Europa, consiste en la instalación de polímeros para ocluir el conducto pancreático. Este procedimiento evita la necesidad de realizar la anastomosis del conducto pancreático. Aunque esta técnica causa fibrosis del páncreas exócrino, preserva la histología y la función de las células de los islotes.

COMPLICACIONES

En condiciones normales la insulina es secretada hacia la circulación de la vena porta y de ahí llega directamente al hígado. Por lo tanto, se temía que el trasplante pancreático heterotópico pudiera comprometer la regulación de la glucosa debido a que se liberaría insulina en la circulación venosa sistémica. Sin embargo, no se han encontrado alteraciones en la homeostasis de la glucosa.

Al igual que con el trasplante de cualquier órgano, el rechazo del injerto constituye un problema importante. Por lo general (en el 75 por ciento de los casos) se trasplantan al mismo tiempo un riñón y el páncreas de un solo donador, y puede vigilarse únicamente la reacción de rechazo renal. Cuando el páncreas es el único aloinjerto o proviene de un donador distinto que el riñón, es difícil detectar el rechazo. Las concentraciones séricas de amilasa, insulina, péptido-C o glucagón no indican con certeza el rechazo. El aumento en la amilasa urinaria sugiere rechazo si existe una anastomosis vesical. Como el

control de las concentraciones séricas de glucosa se mantiene hasta que se destruye el 95 por ciento del tejido pancreático endócrino, la hiperglucemia es un signo de rechazo tardío y destrucción extensa, más que de rechazo temprano. Se ha utilizado la gamagrafía con radioisótopos, la angiografía y la biopsia para determinar el estado del injerto. Es importante distinguir entre el rechazo del injerto por insulitis o la recurrencia de la enfermedad original que ocasionó el daño pancreático y la diabetes.

Otras causas de pérdida del injerto en el trasplante pancreático se deben a complicaciones de la operación, como trombosis vascular en los vasos del injerto. Ocurren fracasos de tipo técnico en el 12 por ciento de los casos.⁴⁸

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

De los 4,799 trasplantes pancreáticos notificados al *International Pancreas Transplantation Registry* hasta junio de 1993, 71 por ciento eran funcionales a un año (i.e., los pacientes eran insulino independientes), y la tasa de supervivencia fue de 91 por ciento.⁴⁸ Los injertos eran funcionales en el 75 por ciento de los pacientes que tenían trasplantes simultáneos de páncreas y riñón, pero en solo el 49 por ciento de los que habían sido sometidos solo a trasplante de páncreas o que tenían un trasplante renal previo de otro donador.⁴⁸

Los estudios realizados por el grupo del doctor John Najarian de la Universidad de Minnesota indican que la compatibilidad HLA parece mejorar las tasas de supervivencia.⁵¹ Los protocolos más recientes de inmunosupresión, a base de azatioprina, prednisona y ciclosporina, han dado como resultado una supervivencia del injerto de 90 por ciento en los pacientes con compatibilidad HLA. Más de cinco por ciento de las muertes en este grupo se debieron a enfermedades de fondo en los pacientes con injertos funcionales. La mejoría progresiva en las tasas de supervivencia de pacientes y trasplantes, observada desde 1978 por el grupo de Minnesota, ha sido de tal magnitud que la mayor parte de los aloinjertos pancreáticos practicados en la actualidad se realizan en diabéticos no urémicos y sin trasplantes renales concomitantes.⁵¹

Los efectos del trasplante satisfactorio de un aloinjerto pancreático funcional consisten en la recuperación de los valores normales de glucemia al cabo de algunas horas, seguidas por la disminución de las concentraciones de hemoglobina A1c a menos de 8.5 por ciento en casi el 90 por ciento de los pacientes y prueba de tolerancia a la glucosa normal en la mayoría de los receptores [véase Sección 6, Subsección VI]. Las concentraciones de insulina son del doble o del triple de la normal en niveles basales, así como en respuesta a una prueba con glucosa o arginina.⁵³ La nefropatía diabética y la retinopatía diabética preproliferativa se detienen con el trasplante satisfactorio, y se ha observado su regresión después de la función prolongada del injerto (cuatro años).⁵⁴

Trasplante hepático

A pesar de que desde 1963 ha mejorado progresivamente la técnica, el trasplante hepático tenía

resultados desalentadores hasta el advenimiento de la ciclosporina. Aunque este tipo de trasplante todavía no puede considerarse como un tratamiento convencional y sigue siendo difícil determinar el momento en que debe practicarse durante la historia natural de las diferentes formas de hepatopatía, ha habido un rápido aumento en el número de trasplantes que se han realizado desde que comenzó a utilizarse la ciclosporina, y las estadísticas actuales de supervivencia con este tratamiento se aproximan a las obtenidas con el trasplante renal y cardíaco. En 1991 se realizaron más de 3,000 trasplantes de hígado (incluyendo trasplantes subsecuentes) en los Estados Unidos.

Las indicaciones para el trasplante de hígado no son idénticas en todos los centros. En los Estados Unidos el diagnóstico más común en niños es la atresia biliar primaria. En los adultos las causas más frecuentes de insuficiencia hepática son cirrosis (42 por ciento de los casos) y colangitis esclerosante (10 por ciento de los casos). Los casos de cirrosis incluyen formas tanto no alcohólicas como alcohólicas, aunque el abuso persistente de alcohol es una contraindicación para la cirugía. Otro diagnóstico frecuente es la hepatitis: la hepatitis B y C causa el 25 por ciento de los casos, y la antigenemia por virus de la hepatitis B no es una contraindicación para el trasplante.⁵⁵

Los trastornos hereditarios del metabolismo que pueden producir insuficiencia hepática y necesidad subsecuente de trasplante hepático incluyen a la deficiencia de α_1 -antitripsina, la enfermedad de Wilson, la tirosinemia, la hemacromatosis, la galactosemia, la enfermedad por depósito de glucógeno tipo Ia y IV, la enfermedad de Byler (colestasis intrahepática progresiva), el síndrome de Reye y el síndrome de Alagille (displasia arteriohepática).⁵⁶ Además, el trasplante hepático ha sido utilizado en el tratamiento de trastornos metabólicos hereditarios que están asociados con insuficiencia hepática y lesiones graves en otros órganos. Estos trastornos incluyen hiperoxaluria primaria tipo I, hipercolesterolemia familiar homocigota (tipo II), síndrome de Crigler Najjar tipo I, hemofilia A y B, deficiencia homocigota de proteína C, trastornos del ciclo de la urea y protoporfiria.⁵⁶ La corrección de los trastornos hereditarios del metabolismo representa más del 10 por ciento de los trasplantes hepáticos realizados en la Universidad de Pittsburgh.

TECNICA QUIRURGICA

Durante muchos años, sólo los órganos de cadáveres fueron utilizados para el trasplante hepático. Sin embargo, en 1989, un lóbulo del hígado fue trasplantado con éxito de una mujer sana a su hija. Esta operación demostró que es posible utilizar donadores vivos en el trasplante hepático. Además, debido a que el tamaño del órgano es un aspecto importante en el trasplante hepático pediátrico, la experiencia adquirida en estos procedimientos puede ayudar a mejorar el uso de los órganos de cadáveres. Ya han sido trasplantados injertos de tamaño pequeño, de cadáveres de adultos a lactantes y niños pequeños, o éstos han sido fragmentados para su uso en múltiples receptores.

Con las nuevas técnicas de perfusión se pueden obtener órganos de donadores que se localizan a grandes distancias. Como existe escasez de donadores y los órganos de los adultos a veces son demasiado grandes para los niños receptores, se toleran incompatibilidades para HLA-A HLA-B y HLA-DR. Suele respetarse

la compatibilidad para los grupos sanguíneos ABO. En un estudio, los receptores tuvieron una edad promedio de 43 años, con 18 por ciento menores de 16 años. El paciente de mayor edad tuvo 74 años.⁵⁵

La técnica quirúrgica es difícil, e incluye la anastomosis de la arteria y la vena hepática, de la vena porta y de las vías biliares. La interrupción del flujo de la vena cava durante la operación en la llamada fase anhepática puede causar congestión visceral intensa y deterioro de la función renal del receptor en el periodo posoperatorio. La introducción de la derivación veno-venosa, mediante la cual la sangre venosa de los vasos pinzados retorna a través de la vena axilar, ha disminuido en forma notable la congestión, el estancamiento, la pérdida sanguínea y la insuficiencia hepática. Cuando se presenta, la trombosis de la vena porta debe tratarse con trombectomía.

La inmunosupresión con tacrolimus y esteroides está sustituyendo en forma gradual a los esquemas a base de ciclosporina.¹⁹

COMPLICACIONES

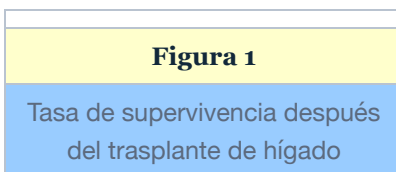
Las muertes que han ocurrido en el posoperatorio inmediato se han debido a factores mecánicos y técnicos como trombosis de los vasos del injerto, obstrucción biliar, colangitis, formación de fístulas biliares y embolia gaseosa (incluyendo émbolos de aire que del sistema arterial pasan a través de cortocircuitos arterio-venosos pulmonares). Las causas tardías de muerte, específicas para el trasplante hepático, incluyen el cáncer hepático recurrente, la obstrucción biliar y el rechazo crónico con lesiones oclusivas características de la arteria hepática. Las infecciones sistémicas y la hepatitis viral no son específicas del posoperatorio temprano o tardío. En un estudio, de 216 supervivientes a un año que fueron tratados con ciclosporina, cinco pacientes desarrollaron TLPT, y cuatro de éstos sobrevivieron después de la modificación del tratamiento inmunosupresor.⁵⁷ Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático indican si existe rechazo, y éste debe diferenciarse de factores mecánicos, infecciones como hepatitis viral (por virus de la hepatitis B, por hepatitis C y por citomegalovirus) y colangitis ascendente, así como del efecto de los medicamentos hepatóxicos, incluyendo a la ciclosporina. Para el diagnóstico exacto se requieren técnicas diagnósticas convencionales, biopsia hepática y cuantificación de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.

La administración de ciclosporina después del trasplante hepático se asocia con toxicidad al sistema nervioso central, manifestada por confusión mental, cuadriplegia, crisis convulsivas y estado de coma, relacionada con cambios en la sustancia blanca que pueden detectarse por resonancia magnética nuclear (IRM) y tomografía computada. Todos los efectos neurotóxicos por medicamentos revirtieron al suspender el fármaco o al disminuir la dosis. Los pacientes con hipocolesterolemia notable (<100 mg/dl) fueron más susceptibles a los efectos adversos de la ciclosporina.⁵⁸

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL TRASPLANTE

De los 8,501 pacientes que recibieron trasplante hepático ortotópico desde la segunda mitad de 1988 a

1992, 2,053 fallecieron. Aunque se realizó un total de 9,820 procedimientos durante ese periodo, 1,319 fueron secundarios o trasplantes múltiples por un hígado donador no funcional, falla técnica o rechazo [ver figura 1].⁵⁵



Un problema persistente del trasplante hepático ha sido la recurrencia de las enfermedades. En un estudio se informó que la hepatitis no A, no B (ahora se conoce que es causada principalmente por el virus de la hepatitis C) volvió a presentarse en casi el 10 por ciento de los pacientes que habían sido trasplantados. La hepatitis B volvió a desarrollarse en cerca del 80 por ciento de los individuos que sobrevivieron más de dos meses, a pesar de la administración de la vacuna contra la hepatitis B y la globulina inmune contra la hepatitis B. Cerca del 45 por ciento de los pacientes sometidos a trasplante por carcinoma hepatocelular desarrollaron tumores recurrentes y murieron.⁵⁹

En la Universidad de Pittsburgh, la supervivencia actuarial hasta julio de 1988 a 1992 fue de 76 por ciento a un año y 68 por ciento a tres años. La supervivencia después del retrasplante fue menor: 68 por ciento a un año y 60 por ciento a tres años [ver figura 1]. La supervivencia del injerto a un año fue la más alta (alrededor del 80 por ciento) entre los receptores de trasplante con cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o deficiencia de α_1 -antitripsina.⁵⁵ Debido a estos resultados, el trasplante hepático se ha convertido en una modalidad terapéutica aceptada para la enfermedad hepática en etapa terminal. En la actualidad existen más de 80 centros a nivel mundial que ofrecen este procedimiento. Puede anticiparse que los adelantos en la técnica, la supervivencia y las oportunidades para el trasplante hepático, han motivado que la selección de receptores no se enfoque ya hacia los pacientes en estado terminal, en estado de coma o que presenten hemorragias activas por várices esofágicas. En la actualidad estos pacientes se consideran demasiado enfermos para tolerar el procedimiento, por lo que la selección de receptores favorece a los pacientes con pronóstico de vida de seis a 12 meses. Más del 50 por ciento de los pacientes esperan el trasplante en sus hogares.

Después del trasplante, las pruebas de función hepática regresan a niveles funcionales. Se ha informado de concentraciones séricas de bilirrubina de 0.3 a 2.4 mg/dl, valores de fosfatasa alcalina de 52 a 863 UI/L y concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) de 10 a 93 UI/L.

Los valores séricos de creatinina variaron de 0.5 a 4.6 mg/dl en los pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina o tacrolimus. Como ambos medicamentos se metabolizan exclusivamente en el hígado, se requiere una vigilancia frecuente y cuidadosa de las concentraciones plasmáticas y sanguíneas del medicamento durante los periodos de variación en la función hepática para evitar la toxicidad hepática o renal (si las concentraciones son demasiado elevadas) o rechazo (si las concentraciones son demasiado

bajas).

Como con la experiencia en el trasplante de otros órganos, la reducción de las infecciones (en parte como resultado del menor uso de prednisona) y las mejores técnicas para tratar el rechazo han contribuido a aumentar la supervivencia. Las muertes tempranas se deben a enfermedad cardiovascular, complicaciones quirúrgicas, fracaso del injerto y hemorragia. Después son más prevalentes la infección, las neoplasias, el TLPT y la enfermedad recurrente.⁵⁵

Trasplante de intestino

El tratamiento de los pacientes con síndrome de intestino corto se basa en la nutrición parenteral total, que es tanto incómoda para el paciente como susceptible de complicaciones peligrosas. Los intentos para remediar este trastorno por medio del trasplante de intestino comenzaron en 1964⁶⁰ y aún están en fase experimental. La supervivencia del injerto casi siempre es breve. También se ha intentado la combinación de trasplante de hígado e intestino delgado.⁶¹ Hasta 1994, cuando 50 pacientes fueron sometidos a este procedimiento en la Universidad de Pittsburgh,⁶² menos de siete pacientes al año habían recibido el trasplante combinado.⁶⁰

Las indicaciones para trasplante intestinal en niños incluyen alteraciones congénitas del intestino, vólvulus y traumatismos. Las indicaciones en adultos consisten en enfermedad de Crohn, enfermedad isquémica del intestino, pólipos múltiples, tumores desmoides y heridas o traumatismos abdominales.

TECNICA QUIRURGICA

Los criterios de compatibilidad para el donador incluyen el grupo sanguíneo ABO y el tamaño. Antes de obtener el órgano debe realizarse descontaminación bacteriana. Según ha descrito el grupo de Starzl,⁶³ algunos injertos incluyen el colon ascendente y transversal para aumentar la reabsorción de agua y retrasar el vaciamiento. Los órganos se conservan durante tres a 10 horas.

La arteria mesentérica superior del injerto se anastomosa a la aorta. La vena porta del injerto se anastomosa a la misma estructura en el huésped o a la vena mesentérica superior. En los trasplantes realizados por el grupo de Starzl,⁶³ siempre se realizó la enterostomía del intestino injertado para facilitar la detección de rechazo por medio de endoscopia y biopsia de la mucosa.

Como en el protocolo de trasplante hepático de la Universidad de Pittsburgh, el tratamiento inmunosupresor consiste en tacrolimus, esteroides y prostaglandina E₁. La alimentación enteral comienza una a dos semanas después del trasplante. El tratamiento antibiótico se continúa durante cuatro a seis semanas posoperatorias y se mantiene profilaxis con ganciclovir contra la infección por CMV durante seis meses.

COMPLICACIONES

Además del rechazo, la infección bacteriana, la enfermedad por CMV y el TLPT, las complicaciones postrasplante incluyen diarrea severa con deshidratación y alteraciones de los electrolitos y ácido base, que suelen requerir readmisión al hospital. En animales se ha demostrado el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), una consecuencia del trasplante de tejido linfoide del intestino, que puede tener algún papel patogénico en los humanos.⁶⁴

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES Y DEL INJERTO

El seguimiento más largo en los 15 pacientes reportados con detalle por la Universidad de Pittsburgh fue de menos de tres años.⁶³ La supervivencia actuarial fue de 100 por ciento a seis meses, 88 por ciento a un año y 70 por ciento a 18 meses. Las tasas de supervivencia del injerto a seis meses, un año y 18 meses fueron de 87 por ciento, 66 por ciento y 66 por ciento, respectivamente. Las pérdidas se debieron a rechazo complicado por la infección. Sin embargo, nueve de 11 sobrevivientes que conservaron los injertos fueron capaces de recibir dietas normales sin nutrición parenteral. Aún más, ninguno de cuatro pacientes con enfermedad de Crohn tuvo recurrencia en el intestino trasplantado. Se requiere mayor evaluación y experiencia en otras instituciones antes de que se acepte en forma amplia el trasplante de intestino.

Trasplante de corazón, pulmón y cardiopulmonar

Después del primer trasplante cardíaco humano realizado por el Dr. Christiaan Barnard en la República de Sudáfrica en 1967, se realizaron muchos intentos de reproducir su éxito inicial. Aunque desde el punto de vista técnico el trasplante estaba al alcance de muchos cirujanos cardiovasculares, los resultados fueron frustrantes debido a problemas relacionados con el rechazo y la inmunosupresión. El interés disminuyó considerablemente durante la década de los 70, aunque se mantuvo en algunos centros como la Universidad de Stanford en los Estados Unidos de Norteamérica y el Hospital La Pitié en París.^{65,66} Las dificultades técnicas y hemodinámicas lograron resolverse, pero los problemas relacionados con el rechazo y la infección no se pudieron controlar adecuadamente hasta el advenimiento de la ciclosporina. Desde entonces, el número total de operaciones de trasplante cardíaco realizadas en todo el mundo ha sido superior a 26,000. La frecuencia de nuevos trasplantes se ha estabilizado en cerca de 3,000 al año.⁶⁷

INDICACIONES

Las indicaciones para el trasplante cardíaco incluyen todas las causas de cardiopatía en etapa terminal. A pesar de su prevalencia tan generalizada, la cardiopatía isquémica constituye sólo 50 por ciento o menos de los diagnósticos primarios en vista de que el límite máximo de edad para trasplantar a los pacientes es de 65 o más años de edad. La mayoría de los pacientes restantes padecen cardiomiopatías primarias, aunque un pequeño grupo residual consiste en enfermos que fueron tratados sin resultados satisfactorios, y con múltiples intentos quirúrgicos convencionales, por valvulopatías, cardiopatía coronaria u otras cardiopatías. De los pacientes enviados a trasplantes, muchos no son aceptados porque su padecimiento no es tan grave, porque las medidas terapéuticas convencionales no se han agotado o

bien porque tienen problemas sociales o psicológicos importantes que impedirían su apego al complicado programa de tratamiento médico posoperatorio. Las contraindicaciones médicas son similares a las de otros programas de alotrasplante, como las renales. El antecedente de diabetes insulínica independiente también suele ser una contraindicación.

Un problema específico del trasplante cardíaco es que la hipertensión pulmonar por aumento de la resistencia vascular pulmonar (4 a 8 unidades Wood) suele acompañarse de insuficiencia ventricular derecha aguda en el corazón trasplantado, que estaba acostumbrado a una presión arterial pulmonar normal. Si durante el cateterismo cardíaco preoperatorio se observa que un paciente tiene una elevación constante en la resistencia vascular pulmonar y ésta no puede abatirse a menos de dos unidades Wood mediante la administración de vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio, debe realizarse un trasplante cardiopulmonar (ver adelante) o descartar al paciente del programa de trasplante.

Por lo general, sólo 25 a 50 por ciento de los pacientes enviados son aceptados finalmente para trasplante cardíaco; si su fracción de expulsión ventricular izquierda es menor de 20 por ciento, la supervivencia sin trasplante raras veces es mayor de seis meses.⁶⁸

De 1987 a 1991, 14, 297 pacientes estuvieron en lista de espera para el trasplante cardíaco. Al crecer el número de pacientes que esperaba trasplante, la proporción de los sometidos a cirugía disminuyó (38 por ciento en 1991). El tiempo en la lista de espera ha aumentado en forma progresiva al disminuir el límite de referencia y aumentar la edad límite para ingresar al programa. Los pacientes en estado I (los que están en unidades de cuidados intensivos y que requieren tratamiento inotrópico intravenoso o mecánico) tienen en la actualidad un tiempo de espera de dos meses; otros pacientes (los de estado II) esperan más, hasta un año o más.^{69,70}

TRASPLANTE CARDIACO

Selección de donadores

La escasez de corazones de donadores sigue siendo un problema importante. Los órganos son aceptables si pertenecen a individuos con muerte cerebral menores de 40 a 45 años de edad, sin antecedentes de cardiopatía previa y con un examen cardíaco clínico normal. Si se descubren soplos o si el donador potencial (en particular donadores hombres) es mayor de 35 años de edad, están indicados el cateterismo cardíaco y la arteriografía coronaria para evitar el trasplante de un corazón enfermo. Es conveniente contar con un electrocardiograma normal, pero como las lesiones craneoencefálicas pueden ocasionar cambios electrocardiográficos, un electrocardiograma anormal por sí solo no impide la realización del trasplante. La aceptación de un donador para un receptor determinado se define por la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el tamaño del órgano.

Debido a que los pacientes con sangre tipo O son donadores universales, más del 25 por ciento de los órganos de este tipo de donadores se trasplantan en receptores no de tipo O, lo que aumenta en forma

desproporcionada la espera para los receptores con sangre tipo O.⁶⁹ Es conveniente determinar la compatibilidad para el HLA, pero debido a la escasez de donadores, la incompatibilidad de HLA no descarta a un donador. Sin embargo, un estudio retrospectivo mostró que si existen dos o menos haplotipos HLA no compatibles existe un 54 por ciento de posibilidad de que no exista rechazo durante el primer año postrasplante, si son tres o más los no compatibles, la posibilidad es de 36 por ciento.⁷¹ Sin embargo, esta protección no se observa en afroamericanos. Algunos grupos realizan determinación de anticuerpos linfotóxicos en la circulación sanguínea.

Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica para el trasplante de corazón consiste en seccionar la aorta, la arteria pulmonar y la porción media de las aurículas; es importante que quede intacto todo el sistema de conducción del donador, incluyendo el nodo sinusal. Los corazones de donadores que se encuentran en lugares distantes pueden mantenerse en soluciones frías durante aproximadamente cuatro horas sin poner en riesgo los resultados. El corazón suele trasplantarse en forma ortotópica, después de extirpar el órgano original.

En ocasiones se trasplanta el corazón en forma paralela al corazón del receptor si se considera que el órgano donado es demasiado pequeño para mantener por sí solo la función hemodinámica del adulto. En tales casos se anastomosa la vena cava del receptor a la aurícula derecha del donador, se unen las dos aurículas izquierdas y se realiza una anastomosis terminolateral entre la aorta y la arteria pulmonar del donador y los vasos respectivos del receptor. Hasta la fecha, el trasplante de xenoinjertos (i.e., injertos de otras especies) en seres humanos ha fracasado.

Complicaciones

En el posoperatorio inmediato la morbilidad está relacionada con complicaciones quirúrgicas (v.gr., hemorragia, taponamiento), rechazo temprano, trasplantes no viables e infecciones. El tiempo de hospitalización promedio se ha reducido de seis a tres semanas, y en ocasiones se requiere de menos tiempo. Las complicaciones tardías incluyen rechazo, infecciones por microorganismos oportunistas, trastornos linfoproliferativos y efectos secundarios de los agentes inmunosupresores.

En muchos pacientes se ha observado cardiopatía coronaria del órgano injertado uno o más años después del trasplante cardíaco, consistente en una lesión de tipo aterosclerótico de rápida evolución. Se desconoce su causa, pero puede estar relacionada con un proceso de rechazo crónico que tiene lugar en el endotelio de las arterias del injerto. La incidencia de cardiopatía coronaria acelerada es mayor cuando existe incompatibilidad para el HLA-A2. Al parecer, la concentración de lipoproteína(a) también es un factor de riesgo independiente importante.⁷² El diltiazem ha demostrado retrasar la progresión de la vasculopatía del injerto²⁶ y es útil por su efecto ahorrador de ciclosporina y acción antihipertensiva.

Como el corazón trasplantado se mantiene denervado, la isquemia no se manifiesta por angina de pecho ni por el dolor que caracteriza al infarto del miocardio, aunque en casos raros, los pacientes han

presentado angina durante el ejercicio que fue controlada por medio de angioplastia.^{73,74} Se han descubierto lesiones vasculares en el injerto mediante electrocardiogramas periódicos, angiografías anuales y necropsia.

La prevalencia de las lesiones vasculares aumenta con el tiempo, a pesar de la profilaxis de rutina con dipiridamol y ácido acetilsalicílico; en los pacientes tratados con ciclosporina, la prevalencia de estas lesiones fue de 18 por ciento a un año, 27 por ciento a dos años, y 44 por ciento a tres años.⁷⁵ En la Universidad de Stanford, la prevalencia global fue de 33 a 42 por ciento. De los pacientes que presentaron enfermedad coronaria en el injerto, en la tercera parte se detectó al año y en el 92 por ciento cinco años después del trasplante. Las alteraciones patológicas de esta complicación difieren de la aterosclerosis no relacionada con el trasplante en que la alteración fue difusa más que focal, la afección de los vasos sanguíneos fue proximal y distal por igual, y con poca frecuencia se encontraron colaterales a las regiones isquémicas.⁷⁶ El tratamiento ha consistido en el retrasplante, aunque es probable que en el futuro la angioplastia tenga alguna utilidad en el tratamiento de las lesiones proximales.

En la mayoría de los pacientes que reciben azatioprina y prednisona es posible detectar el rechazo al observar reducción en la amplitud de los complejos QRS en el ECG de superficie. Por desgracia, esta alteración electrocardiográfica no ha resultado un indicador eficaz de rechazo en pacientes tratados con ciclosporina; por lo tanto, en estos pacientes se recomienda la biopsia a intervalos de tres a cuatro meses. Estas se obtienen introduciendo en el ventrículo derecho, a través de la vena yugular interna derecha, un catéter equipado de pequeñas pinzas en la punta. Con este instrumento se logra obtener fragmentos de miocardio de 1 a 2 mm. Actualmente, ya se han estandarizado los criterios para el diagnóstico de rechazo.⁷⁷ La vigilancia ecocardiográfica indica que el acortamiento del periodo de relajación isovolumétrica puede ser una medida no cruenta para demostrar el rechazo de trasplante cardiaco, pero todavía habrá que confirmar este resultado. La aparición reciente de un patrón restrictivo de llenado ventricular izquierdo, demostrado por estudios de flujo con Doppler que muestran una presión media disminuida, parece correlacionarse mejor con la presencia de rechazo.⁷⁸ El engrosamiento de la pared ventricular secundario a edema es un signo ecocardiográfico tardío de rechazo. La aparición de insuficiencia cardiaca congestiva o de arritmias es un signo muy tardío de rechazo cardiaco y en ocasiones irreversible.

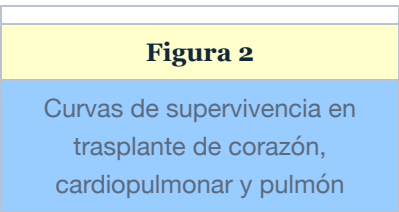
El desarrollo de TLPT [*ver antes*, Consideraciones generales, Complicaciones] ha sido más común en pacientes sometidos a trasplante de corazón que en los trasplantados de otros órganos. En 1993, la frecuencia mundial de TLPT en los receptores de trasplante cardiaco que recibieron ciclosporina fue de 3.7 a 10 por ciento,⁴⁶ con una incidencia acumulativa con el tiempo. El TLPT ha ocurrido con más frecuencia en pacientes menores de 40 años que tenían cardiomiopatía. Con frecuencia no es fatal: una cuarta parte de los casos se encontró en forma incidental en la autopsia y un tercio adicional respondió a tratamiento.

Aunque desde un principio se ha reconocido a la nefrotoxicidad como complicación de la ciclosporina, la aplicación inicial del medicamento en pacientes sometidos a trasplante renal impidió establecer su

función en el desarrollo de hipertensión arterial y lesiones anatómicas en el riñón, en vista de que las dos manifestaciones eran comunes en pacientes sometidos a trasplantes renales. Sin embargo, estos efectos se pusieron de manifiesto al administrar ciclosporina a receptores de trasplante cardiaco con función normal previa; más del 60 por ciento de los enfermos presentaron hipertensión arterial y en casi todos se observó disminución en la depuración de insulina.¹⁴ La reducción en la velocidad de filtración glomerular se estabiliza en muchos pacientes uno a dos años después del trasplante. La estabilidad se correlaciona con la disminución en la dosis de ciclosporina. A pesar de estas desventajas, la ciclosporina ha reducido la gravedad de las infecciones y de las reacciones de rechazo, produciendo mejoría notable en la supervivencia de los pacientes. La disponibilidad de nuevos agentes inmunosupresores (ver antes) brinda más opciones para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal o rechazo refractario.

Supervivencia en pacientes y trasplantes

En la actualidad, las curvas de supervivencia del trasplante cardiaco son similares a las del trasplante renal, y el trasplante cardiaco ya no debe considerarse como tratamiento en etapa experimental. Con el advenimiento de la ciclosporina, la supervivencia a un año para los pacientes trasplantados en la Universidad de Stanford mejoró de 60 a más del 80 por ciento. A cuatro años se elevó de 40 a 63 por ciento, y a 12 años, alrededor de la tercera parte de los pacientes aún está con vida [ver figura 2].. Otros centros informan resultados incluso mejores. La evidencia preliminar obtenida en la Universidad de Stanford indica que la ausencia de infección por CMV, nueva o reactivada en los primeros meses después de la cirugía, se relaciona con una disminución importante en la incidencia de aterosclerosis del injerto, de infecciones graves y de mortalidad hasta cinco años después del trasplante.⁸⁰ El mecanismo de proliferación de la íntima en la vasculopatía del injerto puede deberse a infección por CMV en el tejido de la pared arterial, que inactiva al p53, una proteína supresora de tumores, y permite la proliferación de las células musculares lisas.⁸¹ Alrededor del 85 por ciento de los pacientes que sobreviven se rehabilitan en forma satisfactoria.



Un dos a tres por ciento de los pacientes requiere un segundo trasplante.⁶⁷ Por lo general el 50 por ciento de los mismos se realiza durante los primeros seis meses después del inicial, casi siempre por rechazo temprano intratable o porque el injerto no era viable. El resto, que se realizan más tarde, se requieren por vasculopatía del injerto. En la Universidad de Stanford se han realizado retrasplantes en ocho por ciento de los casos. La mortalidad para los pacientes que son sometidos a retrasplantes es de casi 50 por ciento a un año. La falla renal es una complicación frecuente. Por tanto, la supervivencia del injerto y la del paciente son sinónimos en más del 90 por ciento de los casos.

Selección de donadores

El trasplante cardiaco convencional está contraindicado en pacientes con resistencia vascular pulmonar mayor de 4 a 6 unidades Wood, ya que la experiencia inicial con tales pacientes indica que el ventrículo derecho normal del donador, adaptado a una resistencia de sólo 1 a 2 unidades Wood, responde con dilatación inmediata e insuficiencia. Por lo tanto, los pacientes con síndrome de Eisenmenger, hipertensión pulmonar primaria y cor pulmonale han sido excluidos como receptores potenciales. Sin embargo, existen dos alternativas para estos pacientes: el trasplante pulmonar o el trasplante cardiopulmonar.

Es necesario realizar trasplante cardiopulmonar si la función cardiaca ha sido muy afectada por insuficiencia ventricular derecha crónica. Los pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal, muchos de los cuales sufren cor pulmonale, también son candidatos adecuados para el trasplante cardiopulmonar si no presentan afección severa de otros órganos o alguna contraindicación común para el trasplante; este grupo incluye a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis e histiocitosis X.⁸² En el pasado se usaba también trasplante cardiopulmonar en pacientes con fibrosis quística, aunque estos enfermos se benefician con el trasplante pulmonar doble; en estos individuos, el trasplante ha resultado satisfactorio a pesar de las infecciones crónicas.² Si la función cardiaca residual del paciente que recibe el injerto cardiopulmonar no está disminuida, su corazón puede ser trasplantado a otro paciente en espera de un donador de corazón (procedimiento llamado dominó).

En 1990 se realizaron más de 200 trasplantes cardiopulmonares. Las principales indicaciones fueron hipertensión pulmonar primaria (31 por ciento de los pacientes) y cardiopatía congénita (27 por ciento de los pacientes). El tres por ciento de los casos fueron retrasplantes. La supervivencia es de alrededor de 60 por ciento a un año, 40 por ciento a tres años y menos del 20 por ciento a 10 años.⁶⁷

La disponibilidad de trasplantes de un solo pulmón ha duplicado al número de receptores potenciales para trasplante de pulmón. Debido a que la función cardiaca suele estar conservada en los pacientes con neumopatía terminal, no siempre se requiere un trasplante cardiopulmonar. En 1993 se realizaron más de 500 trasplantes de un solo pulmón. Los trastornos tratados con más frecuencia fueron enfisema (41 por ciento de los casos), deficiencia de α_1 -antitripsina (17 por ciento), fibrosis pulmonar idiopática (17 por ciento) e hipertensión pulmonar primaria (16 por ciento).⁶⁷

En los pacientes con síndrome de Eisenmenger, el defecto congénito (v. gr., defecto del tabique interauricular o persistencia del conducto arterioso) fue corregido al momento de realizar el trasplante. En 1990, el lóbulo superior de un pulmón fue trasplantado de una mujer a su hijo, iniciando de esta manera la utilización de donadores vivos en el trasplante pulmonar. El uso del trasplante de un solo pulmón es limitado por la presencia de infección en el pulmón contralateral del receptor (v. gr., infección

causada por fibrosis quística) y por la dehiscencia de las anastomosis bronquiales relativamente avasculares.⁸²

Para finales de 1993 la experiencia internacional con trasplantes cardiopulmonares superó los 1,500 casos. La gran mayoría de los pacientes tenía enfermedad vascular pulmonar que se dividía en forma equitativa entre hipertensión pulmonar primaria y síndrome de Eisenmenger. El periodo de espera es mayor para un trasplante cardiopulmonar que para un trasplante de corazón. Se ha reportado la realización de más de 900 trasplantes de pulmón doble y 1,900 trasplantes de un solo pulmón, en más de 100 instituciones.⁶⁷

La falta de donadores representa un problema importante en el trasplante pulmonar y cardiopulmonar. Los donadores para el trasplante pulmonar y cardiopulmonar son incluso más escasos que para el trasplante de corazón debido a que la lesión pulmonar es común en los accidentes automovilísticos, una de las principales causas de muerte en personas jóvenes en Estados Unidos, y en vista de que la intubación endotraqueal de un posible donador en estado de coma predispone al desarrollo de neumonía. Con los métodos más recientes de perfusión y conservación, ya no se requiere el traslado de los donantes al lugar en donde se realizará el trasplante, y lo común es que se proporcionen órganos desde sitios distantes.

Técnica quirúrgica

La técnica actual para el trasplante pulmonar y cardiopulmonar requiere un gran cuidado durante la extirpación del corazón y los pulmones para evitar lesionar los nervios frénico, vago y laríngeo recurrente. Además, es necesaria la anastomosis de la tráquea. Pueden ocurrir hemorragias a partir de las adherencias pulmonares secundarias a operaciones previas que se realizaron para reparar cardiopatías congénitas. El tratamiento inmunosupresor inicial consiste en azatioprina, ciclosporina y OKT3, y sólo se añade prednisona después de la cicatrización inicial de la anastomosis vascular y traqueal. Se está probando el uso de tacrolimus.

La denervación del árbol traqueobronquial impide que los pacientes presenten el reflejo tusígeno normal, y en algunos casos las infecciones pulmonares bacterianas recurrentes han constituido un problema a pesar de que se instruye al paciente acerca del drenaje postural. Ocurren alteraciones pulmonares crónicas parecidas a la bronquiolitis obliterante, acompañadas de cambios funcionales típicos de enfermedad de vías respiratorias pequeñas, en algunos pacientes con rechazo crónico, que amerita un nuevo trasplante. La evaluación anual de estos pacientes muestra que el rechazo cardiaco tardío es muy raro, ocurriendo en sólo el dos por ciento de los casos, y que la enfermedad coronaria del injerto que se observa en muchos pacientes después del trasplante cardiaco casi se desconoce. Por ello, no se realizan ya biopsias cardiacas de rutina. La vigilancia del rechazo pulmonar se realiza mediante pruebas frecuentes de la función pulmonar y biopsias periódicas transbronquiales. Los signos de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, sobre todo la disminución en el valor del flujo máximo a la mitad de la espiración (FMME) y la aparición de hipoxemia arterial, son indicaciones de broncoscopia

y biopsia transbronquial para determinar si existe rechazo o infección.

Supervivencia del paciente y del injerto

La supervivencia entre los pacientes con trasplante cardiopulmonar y pulmonar (60 por ciento a un año y más de 40 por ciento a tres años) es menor que en los receptores de trasplantes de corazón (> 80 por ciento a un año y 70 por ciento a tres años) [ver figura 2]. La mortalidad temprana debida a hemorragias es mayor, sobre todo en individuos con toracotomía previa (i.e., cirugía cardíaca previa) y adherencias pleurales. La mortalidad relacionada con infecciones por CMV también se encuentra elevada en los primeros meses del posoperatorio en pacientes seronegativos que han recibido trasplantes cardiopulmonares o pulmonares de donantes seropositivos y que en forma subsecuente sufren infecciones primarias por CMV.² El uso rutinario de ganciclovir profiláctico para los casos en los que el donador o receptor son seropositivos para una infección por CMV ha disminuido la incidencia de estas infecciones y retrasado su inicio. Además, el ganciclovir profiláctico ha reducido la prevalencia de bronquilitis obstructiva e insuficiencia respiratoria uno a dos años después del trasplante. Estas ventajas son menos evidentes en los receptores seronegativos y que sufren una infección primaria por CMV después del trasplante.

Uno a tres años después del trasplante cardiopulmonar las pruebas de función pulmonar suelen ser normales (en ausencia de rechazo), y la curva de supervivencia es paralela a la del trasplante cardíaco. Después de tres a cuatro años, la curva disminuye con más rapidez como resultado de la insuficiencia pulmonar tardía. Los pacientes sometidos a trasplante cardiopulmonar pueden sufrir en ocasiones de atonía gástrica y bezoares como consecuencia de la lesión del nervio vago. Como sucede en el trasplante de otros órganos, puede encontrarse TLPT.

Se han alcanzado adelantos notables en la obtención de órganos, en la técnica quirúrgica, en el diagnóstico y tratamiento del rechazo, y en la profilaxis y tratamiento de las infecciones. Todos estos adelantos han tenido un impacto considerable sobre el pronóstico inmediato y tardío de los pacientes con trasplante cardiopulmonar y pulmonar. El trasplante pulmonar y cardiopulmonar constituye la única esperanza para las personas con enfermedad pulmonar o vascular pulmonar en etapa terminal.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea humana fue descrito por primera vez en los Estados Unidos en 1957 para pacientes sometidos a radiación o quimioterapia.⁸³ Después se aplicó en enfermos con anemia aplásica grave y leucemia aguda, y en la actualidad se utiliza en el tratamiento de una gran cantidad de neoplasias malignas y no malignas. Gran parte de la experiencia con el trasplante de médula ósea se ha obtenido del trabajo del Dr. E. Donnall Thomas y sus colaboradores de la Universidad de Whashington, en Seattle.^{37,38} Más de 50,000 aloinjertos de médula ósea han sido realizados en todo el mundo, y el número continúa creciendo. La mayoría de estos se han registrado en el Registro Internacional de Trasplante de Médula Osea.^{84,85} En la actualidad, se practican por lo menos 5,000 aloinjertos cada año.

Con el trasplante de médula ósea se han logrado algunos de los resultados más satisfactorios, pero también se han originado una serie de retos únicos en su género. A diferencia de los trasplantes de otros órganos, en el trasplante de médula ósea no se transfiere un órgano anatómico definido, y por lo tanto no se encuentran los problemas relacionados con la técnica quirúrgica, como igualdad en el tamaño del órgano, trombosis vascular y obstrucción de conductos (v.gr., uretero, vías biliares). Sin embargo, al trasplantar las células madre donadoras también se trasplantan células donadoras y macrófagos inmunocompetentes. En consecuencia, aunque sigue existiendo riesgo de rechazo del injerto por el receptor, sobre todo en los pacientes con anemia aplásica, también existe el riesgo de rechazo del receptor por el injerto, complicación conocida como enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica. En la Sección 14, Subsección VIII se consideran las manifestaciones clínicas generales de esta complicación mortal, y en la Sección 10, Subsección VI se describen las manifestaciones dermatológicas.

INDICACIONES

En la actualidad el trasplante de médula ósea se considera el tratamiento preferido o aceptado en pacientes menores de 30 a 40 años de edad que tienen un donador compatible y que sufren de anemia aplásica, leucemia no linfocítica aguda durante la primera remisión, leucemia linfocítica aguda después de por lo menos una recaída o síndrome de inmunodeficiencia combinada grave.³⁸ También se ha intentado el trasplante de médula ósea en casos escogidos y de neoplasias malignas en las que la lisis tumoral estaría limitada por la aplasia grave de la médula ósea consecutiva al tratamiento. Estas neoplasias incluyen la enfermedad de Hodgkin avanzada, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, el carcinoma pulmonar de células pequeñas y el carcinoma ovárico o testicular. También el trasplante autólogo de médula ósea es una opción terapéutica para estas enfermedades. Los padecimientos no neoplásicos que pueden tratarse con trasplante de médula ósea incluyen las deficiencias enzimáticas, como los trastornos primarios de almacenamiento lisosómico (v.gr., las mucopolisacaridoses y las esfingolipidoses), las enfermedades que producen incompetencia inmunológica (v.gr., el síndrome de Wiskott-Aldrich) y las hemoglobinopatías graves (v.gr., la anemia de células falciformes y la talasemia mayor).⁸⁷ No se ha establecido si el trasplante de médula ósea será finalmente el vehículo principal para el tratamiento con genes humanos.

SELECCION DE DONADORES

Como la médula ósea puede ser restituida por el donador, no es necesario utilizar donadores cadavéricos, y el donador no sufre insuficiencia orgánica permanente. Sin embargo, hasta hace poco sólo se obtenían buenos resultados en caso de compatibilidad completa de los grupos HLA-A, HLA-B y HLA-DR, lo cuál solo era posible empleando como donadores a hermanos con HLA idéntico. Por desgracia, el 60 a 70 por ciento de los pacientes no tienen un hermano con HLA idéntico, y esta cifra aumenta al reducirse el tamaño de las familias. Se están llevando a cabo pruebas con familiares que tienen compatibilidad parcial o con donadores que tienen compatibilidad de HLA fenotípica (pero no genotípica) idéntica, y se han obtenido algunos buenos resultados, aunque la EICH es más frecuente y la supervivencia es

menor.^{3,85}

Cada vez existe más interés en el uso de médula ósea purgada autóloga, en la cual las células leucémicas son extraídas in vitro, para tratar enfermedades malignas en pacientes que carecen de donadores adecuados.⁸⁸ Se han realizado ya más de 50,000 injertos de médula ósea autóloga, y actualmente son más frecuentes que el trasplante alogénico.⁸⁴ Si se logra un trasplante exitoso sin que se desarrolle EICH, no se requerirá de tratamiento inmunosupresor en forma permanente.³⁷

TECNICA QUIRURGICA

El trasplante consiste en aspirar células de médula ósea en múltiples sitios mientras el donador está bajo anestesia general. Las células se filtran para eliminar el material potencialmente metabólico antes de realizar una infusión intravenosa de 400 a 800 ml en el receptor, teniendo especial cuidado en evitar la sobrecarga circulatoria. Si la médula es de un gemelo monocigoto (singénico) o cuando el receptor sufre de inmunodeficiencia grave combinada, no será necesario administrar un programa inmunosupresor para prevenir el rechazo del injerto. De lo contrario, los pacientes suelen recibir tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida y radiación corporal o linfode total; se han desarrollado métodos condicionantes específicos que incorporan otros genes citotóxicos, además de la radiación o en lugar de ésta. En el caso de trastornos genéticos como la talasemia mayor, es necesaria la erradicación de la médula ósea del paciente y puede añadirse busulfán. En el tratamiento de las leucemias agudas, por lo general se requiere administrar quimioterapia intensiva para lograr una remisión, antes de considerar el trasplante de médula ósea.³⁷

La evolución en el posoperatorio depende de la enfermedad que se trate. En los pacientes con anemia aplásica el trasplante de médula ósea suele ocasionar alguna forma de quimerismo en la cual se ponen en evidencia tanto las células del huésped como las del donador. En cambio, los pacientes tratados por leucemia aguda reciben dosis mucho mayores de quimioterapia y radiación, lo que da como resultado la erradicación de la médula nativa; el trasplante satisfactorio en estos casos requiere que todas las células hemopoyéticas e inmunológicas ulteriormente expresadas por el receptor, incluyendo las células plasmáticas y macrófagos, se deriven del donador.³⁷ Los pacientes se mantienen en inmunodeficiencia grave durante cuatro a cinco meses después del trasplante, aunque las pruebas de la función inmune in vitro se normalicen antes. Cuando no ocurre EICH o en caso de injertos singénicos, suele lograrse la recuperación inmunológica. Se administra tratamiento inmunosupresor a base de alguna combinación de prednisona y metotrexate o ciclosporina durante los primeros 100 días después del trasplante con objeto de prevenir la EICH.

COMPLICACIONES

Además de la EICH, una complicación frecuente del trasplante de médula ósea son las infecciones oportunistas, que son comunes en todos los pacientes inmunosuprimidos. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan herpes zoster; con la recuperación de la inmunocompetencia, las recurrencias

son raras.

Las neumonías intersticiales son frecuentes, graves, y tienen su incidencia máxima entre los 30 y 100 días después del trasplante. En la serie de Seattle, casi la mitad de los pacientes tratados con radiación corporal total desarrollaron esta complicación (la mortalidad fue de 15 a 30 por ciento), en comparación con sólo uno de los seis enfermos tratados con ciclosporina sola (la mortalidad aproximada fue de cinco por ciento).^{37,38} La infección por *Pneumocystis carinii*, que antes era frecuente, lo es mucho menos si se administra trimetoprim-sulfametoxazol en forma profiláctica. Cerca de 60 por ciento de los casos de neumonía intersticial se relacionan con infección por citomegalovirus; suele desconocerse la etiología de los casos restantes.^{37,38}

La recurrencia de leucemia en las células originadas en el receptor ha sido un problema grave y ocurre hasta en el 60 por ciento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.^{37,38} La leucemia también ha recurrido en las células donadoras.^{37,38} Es interesante mencionar que cuando la médula ósea del donador es purgada de células T, hay una incidencia menor de EICH, pero una incidencia mayor de recurrencia de leucemia.⁹⁰

Otras complicaciones a largo plazo se relacionan con el tratamiento antileucémico previo, e incluyen cardiomiopatía por medicamentos derivados de la antraciclina, leucoencefalopatía consecutiva a radiación del cráneo y hepatotoxicidad secundaria a diversos medicamentos. La disfunción hepática puede deberse a hepatitis o a enfermedad venoclusiva.

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

En la tabla 1 se muestra un resumen de las principales indicaciones y supervivencia a largo plazo de los receptores de médula de hermanos con HLA idéntico en los diversos centros de trasplante de médula ósea del mundo.⁸⁵ Se han logrado adelantos importantes en el tratamiento de muchas enfermedades mortales,^{91,92} incluyendo anemia aplástica y otras formas de leucemia, pero los resultados son muy variables en los diferentes centros.

Tabla 1 Evolución a largo plazo en receptores de trasplante de médula ósea de hermanos con HLA idéntico

<i>Indicación</i>	<i>Supervivencia a largo plazo (%)</i>
Anemia aplástica severa	64
< 20 años de edad	71
20-29 años de edad	66
≥30 años de edad	41
Talasemia severa	59 ⁹⁹
Leucemia no linfocítica aguda	
En su primera remisión	51
En su segunda remisión	33
En recaída	18
Leucemia linfocítica aguda	
En su primera remisión	50
En su segunda remisión	33
En recaída	18
Leucemia mieloide crónica	
En primera fase crónica	45
En segunda fase crónica o fase acelerada	32
En fase de crisis blástica	9
Inmunodeficiencia combinada grave	50

Nota: ver referencia 85.

El trasplante de médula ósea autóloga purgada también parece prometedor para el tratamiento de la leucemia aguda. En un estudio, se informó que esta forma de tratamiento daba como resultado una tasa de supervivencia libre de leucemia de 63 por ciento y una baja probabilidad de recaídas (23 por ciento);

sin embargo, el periodo de observación fue corto (28 meses).⁹³ La tasa de mortalidad en el periodo perioperatorio es baja (< 10 por ciento) y la EICH no representa un factor relevante. Sin embargo, pueden surgir nuevas neoplasias en receptores de trasplante de médula ósea. Aunque la distribución de éstas es semejante a las que se desarrollan en otras formas de trasplante (ver antes), es posible que la leucemia sea más frecuente en este grupo de pacientes.⁹⁴

Actualmente están siendo evaluados otros métodos en pacientes con mieloablación previa (v. gr., radioterapia) y reservas inadecuadas de médula ósea para trasplante autólogo. Estos procedimientos, que incluyen el trasplante de médula ósea autóloga cultivada o de células sanguíneas madre autólogas combinado con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) humano recombinante o factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), pueden ser de especial utilidad en pacientes con linfomas o tumores sólidos.^{86,95,96}

El trasplante autólogo de médula ósea para pacientes con linfoma no Hodgkin ha producido una tasa de supervivencia de 70 por ciento a cinco años.⁹⁷ En los pacientes con linfoma linfoblástico se asocia con una supervivencia de 42 por ciento a seis años (63 por ciento cuando los pacientes se trasplantan durante la primera remisión).⁹⁸ La expansión de las indicaciones y posibilidades de donación ha convertido al trasplante de médula ósea en el procedimiento de mayor crecimiento dentro de este campo.

Futuro del trasplante de órganos

El papel cada vez mayor del trasplante de órganos en la terapéutica médica no sólo indica adelantos en las técnicas quirúrgicas, de obtención de órganos e inmunosupresión, sino también la insatisfacción con el tratamiento convencional disponible para los casos de falla de órgano único y para diversos trastornos malignos. Los órganos artificiales distan mucho de acercarse a sus contrapartes biológicas en cuanto a tamaño, necesidades de energía y eficacia. Los dispositivos como la bomba de insulina no reproducen el control exacto de la secreción y liberación de insulina que logra el páncreas. No obstante, en las sociedades industriales, el alto costo del trasplante es comparable al costo de las formas alternativas de cuidados intensivos en pacientes con enfermedades crónicas que requieren hospitalización frecuente. Cuando el trasplante es satisfactorio, la mayoría de los pacientes viven muchos años con una calidad de vida normal o casi normal, lo que tiene especial valor en niños y adultos jóvenes. La adopción de la muerte cerebral como el criterio esencial para establecer el final de la vida, así como la educación constante del público y de los cuerpos legislativos, ha aumentado la cantidad de donadores potenciales de órganos, que en la actualidad es la principal limitante para ampliar el trasplante de órganos.

La aceptación cada vez mayor del trasplante de órganos como una opción viable en el tratamiento médico hace surgir muchas interrogantes que están más allá del alcance de esta discusión. ¿Debe desviar la sociedad sus recursos a este tipo de tratamiento cuando se descuidan medidas de higiene pública mucho más sencillas? ¿Comprendemos las implicaciones legales, éticas y fisiológicas a largo plazo del abastecimiento de órganos de donadores vivos? ¿La demanda de órganos llegará a ser de tal magnitud que sólo los ricos y privilegiados recibirán el tratamiento, en tanto que el resto de la sociedad se verá

privada de este beneficio? A medida que aumente la experiencia con el trasplante de órganos, será muy importante que la sociedad asimile estos problemas y proporcione las soluciones apropiadas.

Bibliografía

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH: Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 6:432, 1955
2. Hutter JA, Despins P, Higenbottam T, et al: Heart-lung transplantation: better use of resources. Am J Med 85:4, 1988 [PMID 2839032]
3. Anasetti C, Howe C, Petersdorf EW, et al: Marrow transplants from HLA matched unrelated donors: an NMDP update and the Seattle experience. Bone Marrow Transplant 13:693, 1994
4. Schaeffer MJ, Alexander DC: US system for organ procurement and transplantation. Am J Hosp Pharm 49:1733, 1992 [PMID 1621733]
5. Edwards EB, Breen TJ, Guo T, et al: The UNOS OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) waiting list: 1988 through November 30, 1992. Clin Transpl 6:61, 1992
6. Ellison MD, Breen TJ, Glascock F, et al: Organ donation in the United States: 1988 through 1991. Clin Transpl 6:119, 1992
7. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. Ann Intern Med 101:667, 1984 [PMID 6385799]
8. Schreiber SL, Crabtree GR: The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Immunol Today 13:136, 1992 [PMID 1374612]
9. Ohlman S, Lindholm A, Hagglund H, et al: On the intraindividual variability and chronobiology of cyclosporine pharmacokinetics in renal transplantation. Eur J Clin Pharmacol 44:265, 1993
10. Schwinghammer TL, Przepiorka D, Venkataramanan R, et al: The kinetics of cyclosporine and its metabolites in bone marrow transplant patients. Br J Clin Pharmacol 32:323, 1991
11. Cockburn IT, Krupp P: An appraisal of drug interactions with Sandimmune. Transplant Proc 21:385, 1989

12. Henricsson S, Lindholm A, Aravoglou M: Cyclosporine metabolism in human liver microsomes and its inhibition by other drugs. *Pharmacol Toxicol* 66:49, 1990 [PMID 2308907]
13. Kramer MR, Marshall SE, Denning DU, et al: Cyclosporine and itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients. *Ann Intern Med* 113:327, 1990 [PMID 2165371]
14. Myers BD, Ross J, Newton L, et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699, 1984 [PMID 6382005]
15. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, et al: A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann Surg* 201:142, 1985 [PMID 3882063]
16. Salaman JR: Cyclosporin in renal transplantation: a guide to management. *Lancet* 2:269, 1984
17. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al: Cyclosporine, combination immunosuppression and posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 19:1811, 1987 [PMID 3079040]
18. Raine AEG, Carter R, Mann JI, et al: Increased plasma LDL cholesterol after renal transplantation associated with cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 19: 1820, 1987
19. Tacrolimus (FK506) for organ transplants. *Med Lett Drugs Ther* 36:82, 1994
20. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al: Tacrolimus: a review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 46: 746, 1993 [PMID 7506654]
21. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, et al: FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 57:860, 1994 [PMID 7512293]
22. Reyes J, Tzakis AG, Bonet H, et al: Lymphoproliferative disease after intestinal transplantation under primary FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 26: 1426, 1994 [PMID 7518137]
23. McDiarmid SV, Colonna JO II, Shaked A, et al: Differences in oral FK506 dose requirements between adult and pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 55: 1328, 1993 [PMID 7685933]
24. Morris RE: New small molecule immunosuppressants for transplantation: review of essential concepts. *J Heart Lung Transplant* 12:S275, 1993
25. Evans RW: Measuring the costs of heart transplantation. *Primary Cardiology* 20: 48, 1994

26. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al: A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 328:164, 1993
27. Patton PR, Brunson ME, Pfaff WW, et al: A preliminary report of diltiazem and ketoconazole: their cyclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. *Transplantation* 57:889, 1994 [PMID 8154037]
28. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 334:519, 1988 [PMID 2970013]
29. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al: Prospective randomized double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 89:225, 1990
30. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, et al: The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 37: 461, 1984 [PMID 6375001]
31. Avery RK: Infections and immunizations in organ transplant recipients: a preventive approach. *Cleve Clin J Med* 61:386, 1994
32. Sheil AGR, Flavel S, Disney APS, et al: Cancer in dialysis and transplant patients. *Transplant Proc* 17:195, 1985
33. Penn I: Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:431, 1993
34. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, et al: Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc* 17:250, 1985
35. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, et al: Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 305:266, 1981 [PMID 7017414]
36. Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, et al: Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology* 77:375, 1979 [PMID 376395]
37. Storb R, Thomas ED: Allogeneic bone-marrow transplantation. *Immunol Rev* 71:77, 1983 [PMID 6343227]
38. Thomas ED: Current status of bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 17: 428, 1985
39. Wilson RE, Penn I: Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc* 7:327, 1975 [PMID 236612]
40. Cleary ML, Sklar J: Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphomas. *Lancet* 2:489, 1984 [PMID 6147550]

41. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1:583, 1984 [PMID 6142304]
42. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G: Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 160:589, 1989 [PMID 2551973]
43. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723, 1990 [PMID 2100991]
44. Biemer JJ: Malignant lymphomas associated with immunodeficiency states. *Ann Clin Lab Sci* 20:175, 1990
45. van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, et al: Posttransplant T-cell lymphoma: report of three cases and a review of the literature. *Cancer* 73:3064, 1994 [PMID 8200004]
46. Benkerrou M, Durandy A, Fischer A: Therapy for transplant-related lymphoproliferative diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:467, 1993 [PMID 8385662]
47. Oettle H, Wilborn F, Schmidt CA, et al: Treatment with ganciclovir and Ig for acute Epstein-Barr virus infection after allogeneic bone marrow transplantation (letter). *Blood* 82:2257, 1993 [PMID 8400274]
48. Sutherland D, Gruessner A, Moudry-Munns K: International Pancreas Transplant Registry report. *Transplant Proc* 26:407, 1994 [PMID 8171477]
49. Groth CG: Clinical pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 17:302, 1985
50. Sutherland DE: Present status of pancreatic transplantation alone in nonuremic diabetic patients. *Transplant Proc* 26:379, 1994
51. Sutherland DER, Goetz FC, Kendall DM, et al: Effect of donor source, technique, immunosuppression, and presence or absence of end-stage nephropathy on outcome in pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 17:325, 1985
52. Hering BJ, Browatzki CC, Schultz AO, et al: Islet Transplant Registry report on adult and fetal islet allografts. *Transplant Proc* 26:565, 1994 [PMID 8171556]
53. Robertson RP, Kendall D, Teuscher A, et al: Long-term metabolic control with pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 26:386, 1994 [PMID 8171471]
54. Konigsrainer A, Miller K, Kieselbach G, et al: Course of diabetic retinopathy after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 22:689, 1990 [PMID 2327019]

55. Belle SH, Detre KM: Report from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Transplant Proc* 25:1137, 1993 [PMID 8442067]
56. Cohen A, O'Grady J, Mowat A, et al: Liver transplantation for metabolic disorders. *Baillieres Clin Gastroenterol* 3:767, 1989 [PMID 2701720]
57. Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD, et al: Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc* 19:2373, 1987 [PMID 3547930]
58. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al: Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 317:861, 1987 [PMID 3306386]
59. Hart J, Busuttil RW, Lewin KJ: Disease recurrence following liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 4(suppl 1):79, 1990
60. Okumura M, Mester M: The coming of age of small bowel transplantation: a historical perspective. *Transplant Proc* 24:1241, 1992 [PMID 1604601]
61. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, et al: Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation* 53:369, 1992 [PMID 1738932]
62. Nour B, Reyes J, Tzakis A, et al: Intestinal transplantation with or without other abdominal organs: nutritional and dietary management of 50 patients. *Transplant Proc* 26:1432, 1994
63. Todo S, Tzakis A, Reyes J, et al: Small intestinal transplantation in humans with or without the colon. *Transplantation* 57:840, 1994 [PMID 7512291]
64. Tanabe M, Murase N, Demetris AJ, et al: Graft-versus-host disease in fully allogeneic small bowel transplantation: incidence of the disease and strain combinations. *Transplant Proc* 25:1214, 1993 [PMID 8442092]
65. Hunt SA, Stinson EB: Cardiac transplantation. *Annu Rev Med* 32:213, 1981 [PMID 7013663]
66. Cabrol C, Gandjbakh I, Pavie A, et al: Les transplantations cardiaque: l'experience de la Pitie. *Arch Mal Coeur* 77:1427, 1984
67. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official report-1994. *J Heart Lung Transplant* 13:561, 1994

68. Keogh AM, Freund J, Baron DW, et al: Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61:418, 1988 [PMID 3277367]
69. McManus RP, O'Hair DP, Beitzinger JM, et al: Patients who die awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 12:159, 1993 [PMID 8476886]
70. Kubo SH, Ormaza SM, Francis GS, et al: Trends in patient selection for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 21:975, 1993 [PMID 8450168]
71. Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, et al: Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 13:583, 1994 [PMID 7947874]
72. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, et al: Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 340:1500, 1992 [PMID 1361597]
73. Halle AA III, Wilson RF, Massin EK: Coronary angioplasty in cardiac transplant patients: results of a multicenter study. *Circulation* 86:458, 1992
74. Swan JW, Norell M, Yacoub M, et al: Coronary angioplasty in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J* 14:65, 1993 [PMID 8432294]
75. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al: Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 76:827, 1987 [PMID 3308166]
76. Gao S-Z, Alderman EA, Schroeder JC, et al: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 12:334, 1988
77. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 9:587, 1990
78. Desbrunnes M, Carcos T, Cabrol A, et al: Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol* 12:63, 1988
79. Beveridge T, Krupp P, McKibbin C: Lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin therapy (letter). *Lancet* 1:788, 1984 [PMID 6143097]
80. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 261:3561, 1989

81. Speir E, Modali R, Huang ES, et al: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 265:391, 1994 [PMID 8023160]
82. Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 314:1140, 1986
83. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 257:491, 1957
84. Bortin MM, Horowitz MM, Rimm AA: Increasing utilization of allogeneic bone marrow transplantation: results of the 1989-1990 survey. *Ann Intern Med* 116:505, 1992 [PMID 1739242]
85. Bortin MM, Horowitz MM, Rimm AA: Progress report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 10:113, 1992 [PMID 1525599]
86. Gale RP, Armitage JO, Dicke KA: Autotransplants: now and in the future. *Bone Marrow Transplant* 7:153, 1991
87. Barranger JA: Marrow transplantation in genetic disease. *N Engl J Med* 311:1629, 1984
88. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493, 1987 [PMID 3295541]
89. von Buehling A, Bordignon P, Witz F, et al: Prophylactic use of ganciclovir for allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 12: 197, 1993 [PMID 8241976]
90. Gale RP, Horowitz MM: Graft-versus-leukemia in bone marrow transplantation. The Advisory Committee of International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 6(suppl 1):94, 1990
91. Bacigalupo A, DiGiorgio F, Congiu M, et al: Treatment of severe aplastic anemia in Europe 1970-1983. *Exp Hematol* 13(suppl 17):56, 1985
92. Filipovich AH, Valleria DA, Youle RJ, et al: Ex vivo T cell depletion with immunotoxins in allogeneic bone marrow transplantation: the pilot clinical study for prevention of graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 17:442, 1985
93. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al: Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 75:1606, 1990 [PMID 2328313]
94. Kolb HJ, Guenther W, Duell T, et al: Cancer after bone marrow transplantation: IBMTR and EBMT/EULEP Study Group on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 10(suppl 1):135, 1992

95. Roberts MM, To LB, Gillis D, et al: Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transplantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 12:469, 1993 [PMID 7905331]
96. Liberti G, Pearce R, Taghipour G, et al: Comparison of peripheral blood stem-cell and autologous bone marrow transplantation for lymphoma patients: a case-controlled analysis of the EBMT Registry data. Ann Oncol 5(suppl 2):151, 1994
97. Sweetenham JW, Proctor SJ, Blaise D, et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in first complete remission for adult patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma: the EBMT experience. Ann Oncol 5(suppl 2):155, 1994
98. Sweetenham JW, Liberti G, Pearce R, et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 12:1358, 1994 [PMID 8021726]
99. Walters MC, Thomas ED: Bone marrow transplantation for thalassemia: the USA experience. Am J Pediatr Hematol Oncol 16:11, 1994 [PMID 8311166]

Figuras

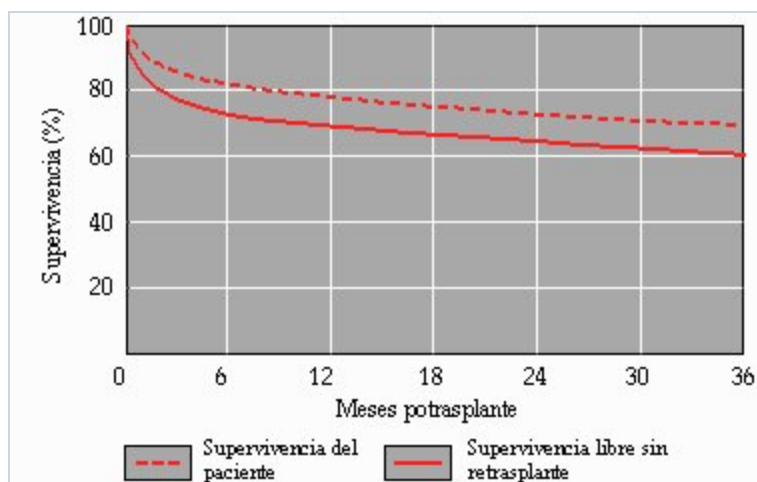


Figura 1 Tasa de supervivencia después del trasplante de hígado. Se muestra la proporción acumulativa de pacientes que sobreviven después de un trasplante de hígado.

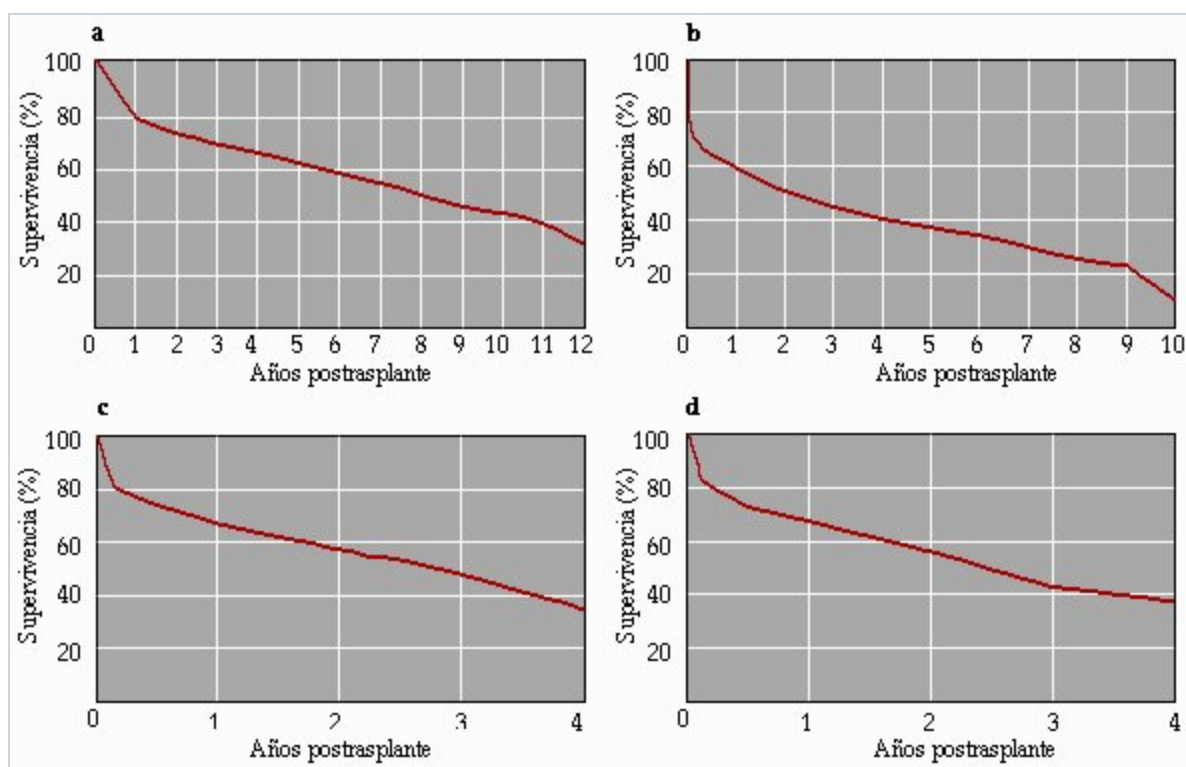


Figura 2 Curvas de supervivencia en trasplante de corazón, cardiopulmonar y pulmón. Se muestran las curvas de supervivencia actuarial de pacientes sometidos a (a) trasplante cardíaco, (b) trasplante cardiopulmonar, (c) trasplante de un solo pulmón, y (d) trasplante doble de pulmón.