



Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

Aspectos históricos de los trasplantes.

Historical aspects of transplants.

Dr. José Manuel Castellón Mortera¹, Dra. Sila T. Castellón Mortera², Dr. Álvaro T. González Marín³

Especialista de 2^{do} grado en Alergología. Profesor Auxiliar. Sancti Spíritus. Cuba ¹

Especialista de 2^{do} grado en Medicina Interna. Profesora Titular ²

Especialista de 2^{do} grado en Alergología. Instructor de Pediatría ³

RESUMEN

A partir de una búsqueda manual los autores realizan una relatoría sintética de la evolución histórica de los trasplantes desde casi los inicios de la humanidad, se exponen los diversos descubrimientos que permitieron su avance y finalmente se mencionan los hechos históricos más importantes que marcaron el inicio de la aplicación de esa técnica en diferentes órganos sin profundizar en ningún caso y sólo con el ánimo de dar una visión panorámica de los esfuerzos de innumerables hombres de ciencia por conservar las vidas humanas.

DeCS: TRANSPLANTE DEL ORGANNO / historia

SUMMARY

Starting from a manual search the authors carry out a synthetic narration of the historical evolution of transplants from almost the beginnings of humanity. The diverse discoveries that allowed their advance are presented, and finally the most important historical facts that marked the beginning of the application of that technique in different organs are mentioned without deepening in any case , and only with the intention of giving a panoramic view of the countless efforts of scientist to preserve human lives.

MeSH: TRANSPLANT OF THE ORGAN / history

INTRODUCCIÓN

Desde los orígenes de la cultura el hombre sonó mitológicamente con implantes e ideo sirenas, centauros alados y otras figuras míticas. Según D. Guthrie en "A history of Medicine" se descubrió un cráneo con un injerto ortotópico de hueso cuya antigüedad se calcula en la edad de bronce¹. Homero describe en su *Ilíada* la quimera, monstruos con partes trasplantadas de animales creados por dioses. Este híbrido mítico tenía cuerpo de cabra, cabeza de león y cola de serpiente y de su dorso nacía la cabeza de una cabra. Las 3 cabezas escupían fuego.

El trasplante de órganos ha fascinado a la humanidad desde épocas tan remotas como unos 700 años A.C. en que en el *Sushruta Samhita* aparece la descripción de una técnica para la reconstrucción de la nariz por injertos llevada a cabo por cirujanos hindúes en forma semejante a la actual. En China 300 años A.C. también aparecen escritos sobre el intercambio de órganos entre dos hombres realizado por el cirujano Pien Ch'iao. La leyenda describe como dos mártires médicos, los Santos Cosme y Damián, de forma póstuma, sustituyeron una pierna de un anciano feligrés por la de un moro recién enterrado, con total recuperación del implantado. En el mismo año que Colón descubriera América dos niños murieron desangrados al tratar de salvar la vida del Papa Inocencio VIII por transfusión de sangre fresca. Pero en épocas tan remotas como el siglo XVI aunque sin basamento científico ya se puede determinar que algo ocurría que impedía el éxito de los trasplantes. Así en la ciudad italiana de Bolonia, el cirujano y anatomista Gasparo Tagliacozzi afirmó: "El carácter singular del individuo nos disuade del todo de intentar esta técnica en otra persona", lo cual es válido en nuestros días pero que no fue tenido en cuenta pues autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos fueron utilizados indistintamente sin advertir que los resultados eran diferentes².

En la década final del siglo pasado hubo descubrimientos importantes en una ciencia recién nacida, la Inmunología, que crearon las bases para la comprensión del fenómeno que ocurría al intentar injertar un órgano de un donante en un receptor³.

En 1980 por intermedio de los trabajos de Emil A. Von Behring y otros investigadores, se conoció la elaboración por el organismo de sustancias de defensa ante la introducción de microorganismo o sus toxinas, así surgió el término anticuerpo. Por esta época Paul Ehrlich creó la teoría humoral de la inmunidad en que expuso que el protoplasma de los cuerpos celulares contiene moléculas orgánicas de gran complejidad, constituidas por un grupo central estable en el que se fijan grupos atómicos menos estables o cadenas laterales por medio de las cuales se efectúan las transformaciones químicas ordinarias del protoplasma. Cada cadena lateral contiene un grupo de átomos, grupo haptóforo, capaz de unirse con grupos similares, haptóforos de las toxinas, células bacterianas y células extrañas y esta unión provoca, por parte del grupo central estable, la producción de nuevas cadenas laterales o receptores en cantidad exagerada, que se defienden por todos los líquidos orgánicos y son de dos clases: unas que fijan las toxinas o uniceptores y otras, amboceptores o citolisinas, que tienen dos afinidades: una por la célula extraña o bacteria invasora y otras por un cuerpo llamado complemento que existe normalmente en los humores orgánicos. Casi al mismo tiempo I. L. Mechnikov elaboró la teoría celular en que explicaba que las bacterias y otros elementos dañinos en el organismo son atacados y destruidos por los leucocitos denominándose estos, fagocitos, el resultado de la lucha entre estos elementos es la inflamación.

En 1899 F. Chistovich, formuló que no solo los microorganismos estimulan la formación de anticuerpos, sino que otras sustancias podían provocarlas surgiendo así el término anfígenos. Sus investigaciones sirvieron de base para que K. Landsteiner en 1901 descubriera los grupos de la sangre humana y de aquí se derivó la teoría de los isoantígenos de los tejidos.

A pesar de los descubrimientos antes mencionados el problema del rechazo no fue comprendido totalmente; no obstante en 1910, el cirujano francés Alexis Carrel afirmó: "Los cambios sufridos por el organismo podrían deberse a la influencia del huésped; es decir, a factores biológicos". En 1914, Murphy informó haber detectado infiltrados linfocíticos en tejidos del huésped que

rodeaban los tumores trasplantados y rechazados pero no se corroboró en toda su magnitud la importancia de la inmunidad celular [linfocitos] hasta que no se hicieron experimentos que se observó que algunas formas de inmunidad se transferían por células linfoides pero no por suero. La influencia de factores genéticos fue planteada por Jensen Tysser y Little en los primeros 20 años del pasado siglo4.

Las obras de Landsteiner en los primeros 40 años de este siglo sobre los antígenos ABO y RH eritrocitarios sirvieron de base como veremos posteriormente para las transfusiones de sangre y el establecimiento de bancos de la misma, lo que marchó paralelo ser humano, o sea, H.L.A. (Human Leucocyte Antigen, antígeno del leucocito humano) descubierto por el Profesor Joan Dausset. Su número es muy elevado y las combinaciones que pueden realizarse son casi innumerables. Afortunadamente, de 30 a 40 de cada 100 personas tienen formulas cercanas lo cual permite trasplantes entre un donante y un receptor biológicamente cercanos5.

Estos descubrimientos constituyeron un progreso en el problema del rechazo de injerto por tres aspectos fundamentales: primero por estar los antígenos eritrocitarios A y B ampliamente distribuidos en los tejidos y ser los antígenos de trasplante que se consideran primordialmente en la selección de donadores de órganos y tejidos, segundo por ser el de histocompatibilidad uno de los mejores métodos para resolver el problema del rechazo de injertos y tercero, por contener con frecuencia el suero de individuos que han recibido múltiples transfusiones anticuerpos contra leucocitos humanos (anticuerpos contra H.L.A.).

En 1954 dos grupos de investigadores encabezados por Hasek y Medawar descubrieron independientemente la teoría sobre la tolerancia inmunológica o sea, la falta de reactividad ante los antígenos en su misma especie.

Estos tres descubrimientos que hemos reseñado muy someramente; el de la inmunidad celular, los antígenos de histocompatibilidad y la tolerancia inmunológica fueron impulsos importantes para el conocimiento del rechazo del trasplante.

A la luz de los conocimientos actuales sabemos que la constitución genética y antigénica de todos los individuos es diferente y que la mayoría de los componentes tisulares son sustancias antigénicas capaces de desencadenar un fenómeno inmunológico y comprendemos fácilmente por que el huésped reacciona contra el tejido u órgano trasplantado.

En el presente siglo han aumentado considerablemente los esfuerzos por lograr el trasplante exitoso de órganos y tejidos y prácticamente en todo el organismo se han hecho intentos con todas las dificultades ocasionadas por fallas técnicas y desconocimiento de los principios inmunológicos.

DESARROLLO

TERMINOLOGIA DE LOS TRASPLANTES.

Nomenclatura reciente	Nomenclatura antigua	Relación entre el receptor y el injerto
Singénico o Isogénico	Autoinjerto o isoinjerto	Mismo individuo, misma especie y genéticamente idéntico
Alogénico	Homoinjerto o aloinjerto	Misma especie pero no genéticamente idéntico
Xenogénico	Heteroinjerto o xenoinjerto	Especies diferentes

Muchos siglos han transcurrido hasta que los vertiginosos avances tecnológicos y científicos hicieron realidad investigativa los xenoinjertos, como se hizo por ejemplo con los trasplantes de válvulas cardíacas de cerdos y terneros para instalarlas en anillos aórticos de personas que sufrían danos irreversibles de su aparato valvular.

Llegar a la realidad actual requirió no solamente de un dilatado y paciente proceso de investigación sino que hubo también de revolucionar conceptos filosóficos, éticos, culturales y legales que tenían que ver con la concepción de la muerte.

Veamos cómo han evolucionado los trasplantes en los diferentes órganos.

TRASPLANTE DE RIÑÓN

El primer trasplante xenogénico a un donante humano lo realizó Unger en 1909 el cual intentó trasplantar el riñón de un mono para salvar una jovencita. El primer aloinjerto en humanos lo realizó Voronoy en Ucrania en 1933 el cual realizó 6 intentos fallidos. Hubo de transcurrir más de 20 años para que Murray en 1954 lograra hacer el primer trasplante renal entre gemelos monocigotos que funcionó de manera excelente por largo tiempo. En marzo de 1958, Murray en Boston y Hamburger en Paris hicieron una serie de aloinjertos con empleo de radiación corporal comenzando así la época actual de la inmunosupresión. El trasplante de riñón es 8 veces más económico que el tratamiento de hemodiálisis durante 1 año siendo también el de más éxito y más económico, pues la sobrevivencia del injerto a los 5 años es de 75% para quienes reciben órganos de cadáver y 90% y aún más para quienes lo reciben de donador vivo seleccionado⁶.

TRASPLANTE DE HIGADO

El primer alotrasplante fue intentado por Starzl en la Universidad de Colorado en 1963, quien fracasó así como los otros realizados hasta 1967 en el que el propio Starzl logró la supervivencia prolongada del huésped. Posteriormente se introdujo la ciclosporina por Calne en 1978 y en 1980 Starzl la asoció con prednisona, lo que unido a la mejoría en las técnicas quirúrgicas ha aumentado las posibilidades de éxito en estos trasplantes del que se han producido aproximadamente 5000 en el mundo¹.

TRASPLANTE DE CORAZÓN

Aunque desde principios de siglos se experimentaba con animales no fue hasta 1964 en que Hardy en Jackson, Mississippi implanto un corazón de chimpancé en un anciano de 68 años el que falleció una hora después al ser insuficiente el pequeño corazón del animal. Tres años después en Ciudad del Cabo C.N. Barnard logró un trasplante con una supervivencia de 17 días, a este intento siguió otro en Ciudad del Cabo también que sobrevivió 15 meses. Desde esa fecha se han incrementado cada día más dichos trasplantes apoyándose en los trabajos de Gripe y Ergin. El

trasplante de corazón ha mejorado la supervivencia con la inclusión de ciclosporina al régimen inmunosupresor y en la actualidad es de 80% a los 5 años y la calidad de vida les permite incorporarse a sus actividades en forma prácticamente normal¹.

TRASPLANTE DE PULMÓN

El primer trasplante de este tipo fue realizado en 1963 por V.R. Hardy en E. U con una supervivencia de 18 días⁶. Este tipo de trasplante no ha tenido el mismo éxito que los anteriormente citados y es debido a que para minimizar la isquemia del pulmón dañado, tanto el donante como el receptor deben estar en el mismo hospital. Una complicación que se presentó en los primeros casos en la anastomosis traqueobronquial, se superó al hacer el trasplante simultáneo de corazón y pulmón, técnica introducida por Reitz y colaboradores en la Universidad de Stanford 1982. No obstante la casuística es escasa y la sobrevida de 60% al año.

TRASPLANTE DE PANCREAS

Desde las descripciones originales de la técnica de trasplante de páncreas en animales iniciado por Minkowski en 1882 han aparecido varias modificaciones en los aspectos técnicos¹.

El primer trasplante en humanos se llevó a cabo por Williams en 1983 en Bristol, Inglaterra, muriendo el receptor, una joven de 15 años en coma 3 días después y han habido múltiples intentos los que no han tenido mejor suerte que los anteriores lo que se debe a las dos funciones secretorias que debe realizar esta glándula y a las dificultades técnicas para poder derivar dichas funciones que desde 1979 se resolvieron al usar una técnica segmentaria y una pancreatoyeyunostomía, no siendo resuelta en todos los casos la dependencia de la insulina².

TRASPLANTE DE INTESTINO

Basadas en las bondades del autotrasplante de intestino se comenzó a practicar desde 1967 el alotrasplante en los casos de infarto intestinal, septicemia repetida durante la nutrición parenteral total y síndrome de Gardner con tumores desmoides recurrentes del intestino con no tan buenos resultados debido a la elevada mortalidad operatoria, problemas de rechazo, enfermedad de injerto contra huésped, infección, etc. Se ha renovado el interés en este campo con el advenimiento de la inmunosupresión.

TRASPLANTE DE CORNEA

Plaquee, en 1908 fue el primero en reportar un autotrasplante, el utilizó en el enfermo un injerto lamelar de un ojo para colocarlo y remplazar las capas afectadas en la otra cornea en el ojo contralateral.

No fue hasta los años 1925 a 1945 en que estos trasplantes surgieron como un método terapéutico extenso y bien aceptado. Hoy en día se realizan por miles esos trasplantes tomando ese lente de cadáveres⁷.

TRASPLANTE DE PIEL

Cita la historia que Sir Winston Churchill donó un pequeño fragmento de su piel a un compañero herido en 1898, casi desde mediados del siglo 19 comenzaron a popularizarse.

TRASPLANTE EN NEUROLOGÍA

Desde el siglo pasado se habían hecho intentos de trasplantes de este tipo pero no es hasta 1987 en que Ignacio Madrazo y colaboradores, en México, hicieron los primeros injertos de la medula suprarrenal al cerebro, lo que tuvo su basamento en descubrimientos como el de Gopal Das y Joseph Altman en 1971, quienes después de varios años de experimentación animal con material radioactivo, establecieron el principio de que el tejido cerebral embrionario tiene las máximas posibilidades de sobrevivir durante el período en que las neuronas se multiplican y migran. Posteriormente Geoffrey Raisman estudiando el septum y la fimbria de mamíferos adultos observaron que las neuronas de estos sistemas eran capaces de reconstruir unas nuevas conexiones después de lesionarse.

Se abrió un nuevo horizonte para trastornos tales como: la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, las patologías de la medula espinal, los traumas e incluso el envejecimiento en donde se ha observado que el trasplante de tejido mesenquimatoso embrionario en animales envejecidos mejora la coordinación motora e igualmente los injertos de tejido septal al hipocampo en forma bilateral mejoran notablemente las habilidades de orientación espacial.

TRASPLANTE EN HEMATOLOGÍA

La práctica clínica del trasplante de médula ósea comenzó en los últimos años de la década del 60, cuando un pequeño grupo de niños sufriendo enfermedades por deficiencia inmune severa y pacientes con leucemia avanzada recibieron infusiones de médula ósea desde pacientes HLA idénticos⁸. Inicialmente los trasplantes de médula ósea fueron usados solamente como una medida desesperada, última, pero los avances en los cuidados de sostén y una más completa comprensión de las indicaciones de este procedimiento, así como sus limitaciones y complicaciones han hecho del trasplante de médula ósea una forma exitosa de tratamiento para ciertas enfermedades generalmente fatales.

En contraste a los pacientes recibiendo trasplante de órganos sólidos, los receptores de trasplante de médula no requieren drogas inmunosupresoras debido a que ellos frecuentemente alcanzan un estado de tolerancia a los trasplantes entre 3 a 6 meses después de los injertos. El mecanismo por el cual esto ocurre no es claramente comprendido, pero ello puede involucrar la generación de células supresoras específicas que favorecen el desarrollo de un estado quimérico estable⁹.

Otro tipo de trasplante que se hace casi rutinariamente en el momento actual, se trata de la transfusión de sangre. Hasta que la doctrina de Harvey de la circulación de la sangre fue enunciada en 1616, el concepto de transfusión de sangre no era racional. Inmediatamente que fue aceptado que la sangre circulaba y que el espacio intravascular podía ser repletado con líquidos introducidos desde fuera del organismo, la idea de la transfusión tomó raíces.

En 1667 el cirujano francés Jean Baptiste Denis realizó con éxito la primera transfusión de una oveja a un hombre joven¹⁰. El progreso fue lento debido a las complejidades de la transfusión, particularmente la incompatibilidad de la transfusión interespecies. El cirujano inglés James Bludell hizo la primera transfusión entre seres humanos, falleciendo el paciente a las 56 horas de haberse transfundido¹¹.

En los inicios del siglo 20, la transfusión como una medida terapéutica era molesta y riesgosa, pero durante y poco tiempo después de la Primera Guerra Mundial, los progresos técnicos permitieron la rápida expansión de los bancos de sangre y de la transfusión de sangre como un medio de tratamiento. Lo más importante fue la comprensión de las diferencias genéticas entre individuos preconizadas por Landsteiner en 1901 quien definió los grupos A, B y C, en 1902 Alfred von Decastello y Adriano Sturli descubrieron un cuarto grupo sanguíneo hoy conocido por A B nombre

propuesto en 1910 por Emil Freiherr von Dungern y Ludwik Hirzfeld quienes también sugirieron el cambio del nombre al grupo C por el de O12.

En 1940 el propio Landsteiner conjuntamente con Alexander Salomon Wiener descubrieron la existencia del factor Rhesus(Rh)¹³. En 1927 Landsteiner con Philip Levine descubrieron otros tres grupos sanguíneos nombrados M, N y P, y que aún se utilizan en el diagnóstico y prevención de ciertas situaciones poco frecuentes de intolerancia a las transfusiones.

TRASPLANTE DE CUERO CABELLUDO

El trasplante autólogo de cuero cabelludo se comenzó a utilizar en 1954 por M. Orentreich y constituye en nuestros días el único método científico eficaz para el tratamiento definitivo de la alopecia androgénica y otras de origen variado entre las que se destacan las cicatrizales¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toledo Pereyra L H, Rodríguez F J. Evolución histórica de las técnicas quirúrgicas del trasplante de páncreas Gac Med Mex 1994 Nov-Dic; 130(6): 487-494.
2. Bollinger RR, Stickel D L. Trasplante. En: Sabiston DC. Tratado de Patología quirúrgica. 13ra ed. México: Interamericana Mc Graw Hill; 1998.
3. Roitt I. Inmunología esencial. 4ta ed. Ciudad de la Habana: Editorial científico Técnica; 1982.
4. Gordillo Paniagua G. El impacto del trasplante de órganos a 40 años de su inicio. Gac Med Mex 1995 Mar-Abr; 131(2): 173-76.
5. Cabrol C. Passe, present et futur des transplantation d'organes. Press Med 1993; 22(32): 1503-1509.
6. Castellanos- Coutino J. Aspectos médicos de los trasplantes de órganos. Gac Med Mex 1993 Mar-Abr; 129(2): 176-179.
7. Rojas J A. Autoinjerto corneal. Una opción más en el trasplante de órgano. Gac Med Mex 1992 Jul-Ago; 128(4): 437-441.
8. Fernández M. Procedimientos en vivos asociados al trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticas. Rev Med Chile 1994 Jun; 122(6): 699-672.
9. Read R C. Transfusion and transplantation. In: Wentrobe MM. Wintrobe's clinical hematology. 9na ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.
10. Denis J B. Lettre ... touchnt deux experiences de la transfusion faites sur des homes. Paris; 1667.
11. Bludell J. Some account of a case of obstinate vomiting, in which an attempt was made to prolong life, by the injection of blood into veins. Med Chir Transactions 1819; 10: 296-311.
12. De Castello Avon, Sturli A. Ueber die Isoagglutinine im serum gesunder und Kranker Menschen. Munch med Wshr 1902; 49:1090-5
13. Wiener A S. Landsteiner K. Heredity of variants of the Rh Type. Proc Soc Exper Biol Med 1940; 43: 223.
14. Landsteiner K, Levine P. A new agglutinable factor differentiating individual human bloods. Proc Soc Exper Biol Med 1927; 24: 600-602.
15. Rodríguez F F. Trasplante autólogo de cuero cabelludo. Información preliminar. Dermatol Rev Mex Ene-Feb; 36(1): 21-25.