

III UNIDAD

INMUNIZACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN

TEMA 14: TRASPLANTE Y RECHAZO

CONTENIDOS:

- **TRASPLANTE Y RECHAZO: ASPECTOS GENERALES.**
- **OBSTACULOS FRENTE A LOS TRASPLANTES.**
- **ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD.**
- **LAS LEYES DEL TRASPLANTE.**
- **PAPEL QUE DESEMPEÑAN LOS LINFOCITOS T EN EL RECHAZO.**
- **CURSO TEMPORAL DEL RECHAZO.**
- **PREVENCIÓN DE LOS RECHAZOS.**

Un trasplante o injerto es la transferencia de células vivas, órganos o tejidos de una parte del organismo a otra o de un individuo a otro. Según la relación existente entre donante y receptor, existen diferentes tipos de trasplante. Así, se denomina autotrasplante



Transplante según la relación entre donante y receptor.

aquel injerto en el que donante y receptor son el mismo individuo, como ocurre, por ejemplo, en trasplantes de piel; transplante singénico es aquel que se realiza entre dos individuos que son genéticamente idénticos (gemelos univitelinos o animales de

experimentación seleccionados); alotransplante es el que se realiza entre dos individuos diferentes pertenecientes a la misma especie y xenotransplante, el efectuado entre dos individuos de especies distintas (Figura 01)

La práctica de los trasplantes en clínica humana se ha extendido considerablemente en los últimos años al llegar a convertirse en el tratamiento de elección en el fracaso renal, hepático o cardíaco. Igualmente, el trasplante de médula ósea a representa, hoy en día, la terapia más adecuada para determinadas inmunodeficiencias y síndromes linfoproliferativos, especialmente leucemias. En ambas situaciones se trata de alotransplantes en los que donante y receptor son en la mayoría de los casos individuos genéticamente distintos. Precisamente estas diferencias genéticas son las responsables de que el receptor ponga en marcha una respuesta inmunitaria de rechazo dirigida contra las estructuras extrañas presentes en las células del injerto que, en la Figura 03 clínica, tratamos de evitar mediante el uso de diversas sustancias inmunosupresoras (Figura 02).



Figura 02

Las moléculas HLA activan el sistema inmune del receptor.

El trasplante de médula ósea es, desde el punto de vista inmunológico, un caso especial, pues el injerto contiene células inmunocompetentes. En esta situación la respuesta inmunitaria es bidireccional: una reacción de rechazo, promovida por el receptor contra el injerto, y una inversa, denominada de injerto contra hospedador, también conocida por las siglas GVHD (del inglés graft versus host disease) producida por la respuesta inmunitaria de las células inmunocompetentes del injerto contra el organismo receptor (Figura 03).

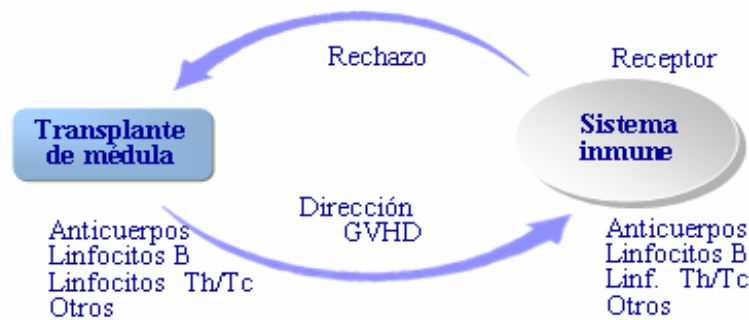


Figura 03

El problema del transplante de progenitores hematopoyéticos procede tanto del transplante como del receptor.

TIPOS DE RECHAZO:

Dependiendo de la velocidad con la que se produzca, se distinguen 4 tipos de rechazo: El rechazo hiperagudo, que se produce sólo horas o incluso minutos después de realizado el injerto, y el rechazo acelerado que se manifiesta durante los primeros días postransplante se producen, en la mayoría de los casos, por la presencia de anticuerpos preexistentes en el suero del receptor frente a las moléculas HLA del donante. El rechazo agudo, es aquel que se produce en el primer mes postransplante. No se conoce el mecanismo exacto por el que se produce un rechazo agudo, pero los hallazgos histológicos y la respuesta a la terapia inmunosupresora indican que en él intervienen tanto la inmunidad específica (humoral y celular) como otros mecanismos no específicos (respuesta inflamatoria con estimulación de polimorfonucleares, plaquetas y macrófagos, etc.). Por último, el rechazo crónico, se produce meses o años después del transplante y su etiología no se conoce con exactitud.

Debemos aclarar que este esquema es sobre todo válido en el caso del transplante renal, que al ser el más extendido, sirve de modelo general para el resto de los injertos

Factores que influyen en el rechazo de órganos:

Nos hemos referido ya a que el éxito o el fracaso de un determinado transplante, depende en gran medida de la relación genética existente entre donante y receptor. Pues bien, cada especie animal posee un conjunto de genes denominado genéricamente Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), y en el caso de los humanos sistema HLA

(del inglés Human Leukocyte Antigens), que ha sido estudiado en el capítulo 5, que codifica para una serie de moléculas presentes en la superficie de las células, que son las que determinan en gran parte el grado de compatibilidad o incompatibilidad en el trasplante de órganos. Es evidente que la función fisiológica de estas moléculas no es el rechazo de órganos o tejidos, pero el conocimiento que se tiene en la actualidad de ellas, proviene en gran medida de la influencia que ejercen en la inmunología del trasplante.

La presencia en los órganos injertados de moléculas HLA distintas a las del receptor (situación de incompatibilidad HLA) provoca en éste el desarrollo de anticuerpos y células T citotóxicas dirigidas frente a dichas moléculas, lo que conduce al rechazo de dicho órgano. Por el contrario, si las moléculas HLA presentes en el órgano injertado son iguales a las del receptor (situación de compatibilidad HLA), se reduce en gran medida la incidencia y la severidad del rechazo, aumentando por tanto la supervivencia del injerto.

En la prevención del rechazo (y de la GVHD en su caso) se puede actuar a diferentes niveles. Antes del trasplante, buscando la máxima compatibilidad posible entre el donante y el receptor y asegurándose de que, en todo caso, el receptor no tiene anticuerpos preformados contra los antígenos HLA del donante; y después del trasplante con el uso de una terapia inmunosupresora adecuada a cada caso.

influencia de la compatibilidad HLA:

Si se analiza el tiempo de supervivencia del injerto, se demuestra que cuanto mayor es la compatibilidad HLA mayor es la supervivencia de los mismos. En efecto, la supervivencia a largo plazo (sobre todo después de los 5 primeros años), es mayor cuanto mayor sea el grado de compatibilidad HLA, sobre todo en lo que se refiere a las moléculas de clase II. Por ello, es necesario realizar la tipificación HLA de aquellos pacientes que entran en lista de espera para recibir un determinado órgano. En el momento en que se produce una donación de cadáver, se realiza la tipificación HLA del donante, lo que nos permite seleccionar los mejores receptores de entre todos los candidatos que figuran en la lista de espera.

El hecho de que la compatibilidad HLA de clase II, sea más importante que la de clase I en el trasplante de órganos, no está totalmente aclarado, pero parece tener su

origen en la manera en que se induce la respuesta inmune. Se sabe que los linfocitos T CD4+, sólo son capaces de reconocer las moléculas que le son presentadas en la superficie de las células unidas a moléculas de clase II (restricción por clase II), por el contrario, los linfocitos T CD8+, sólo son capaces de reconocer moléculas que le son presentadas en la superficie de las células unidas a moléculas de clase I (restricción por clase I). Como la activación de las células T CD8+ requiere la participación de células T CD4+ activadas, es bastante lógico pensar que las diferencias en las moléculas de clase II induzcan una respuesta allogénica más intensa que las diferencias en las moléculas de clase I.

La compatibilidad HLA (sobre todo para el locus HLA-DRB1*) aumenta la supervivencia del injerto en todos los tipos de trasplantes, salvo en el trasplante hepático. Sin embargo, en determinados tipos de trasplante, por ejemplo el trasplante cardiaco, prima la urgencia clínica sobre cualquier otra consideración, por lo que la mayoría de las veces no se tienen en cuenta los criterios de compatibilidad. En el trasplante hepático los resultados de supervivencia del órgano en relación con la compatibilidad HLA del donante y receptor son contradictorios e incluso se ha asociado un mayor grado de compatibilidad con una mayor incidencia de rechazo. La explicación a este hecho, en principio sorprendente, podría ser que mecanismos inmunológicos distintos del rechazo podrían contribuir al fallo hepático. Esta respuesta inmunológica podría estar dirigida frente a antígenos virales o asociados a enfermedades autoinmunes que operen a través de mecanismos restringidos por moléculas HLA. Por lo tanto en el trasplante hepático el papel de la compatibilidad HLA podría ser dual, por un lado la compatibilidad reduciría el riesgo de rechazo, pero aumentaría la posibilidad de que se produjeran otro tipo de reacciones inmunológicas dirigidas contra el hígado injertado.

En cuanto al trasplante de médula ósea, la mayoría se realiza entre hermanos HLA idénticos, siendo necesario estudiar a todos los familiares en primer grado (padres y hermanos) para determinar que efectivamente donante y receptor heredan los mismos haplotipos HLAparentales. En caso de no existir hermanos HLA idénticos se podría recurrir a padres o a otros parientes haploidénticos, sobre todo en los casos en los que el haplotipo no idéntico fuese compatible. A veces, cuando el paciente presenta un haplotipo extendido con una frecuencia relativamente elevada en la población, es adecuado realizar una búsqueda

de donante compatible entre los familiares en segundo grado (tíos y primos). En estos casos la búsqueda se realizará siempre en la rama de la familia (paterna o materna) que, en principio, no presenta el haplotipo extendido, ya que buscamos un individuo que presente el haplotipo más raro por herencia y el haplotipo extendido por azar. Actualmente, funcionan bancos de donantes voluntarios de médula ósea para aquellos individuos que carecen de hermanos HLA idénticos. La probabilidad de encontrar un donante voluntario no emparentado para un determinado paciente depende de la frecuencia con la que sus antígenos HLA se encuentren en la población (Tabla 01).

Antes de realizar un trasplante de médula ósea, sea de un donante familiar o de un individuo no emparentado se realiza una prueba denominada cultivo mixto de linfocitos (MLC), consistente en enfrentar los linfocitos del donante y del receptor y observar si existe proliferación celular, hecho que ocurre si existen diferencias en la región HLA de clase II de ambos individuos. El desarrollo de métodos de tipaje de alta resolución sobre DNA de cada locus HLA, está permitiendo obviar el MLC. De hecho, ya existen trabajos en este sentido en los que se observa una mejor correlación entre la aparición de GVHD de grado severo y la existencia de diferencias en la región HLA cuando se utilizan estos métodos de tipaje, que cuando se utiliza el MLC.

Tabla 01:

<i>Selección de donantes en trasplantes de médula ósea</i>	
Secuencia	Parentesco con el receptor
Primero	Padres y hermanos
Segundo	Parientes más cercanos
Tercero	Bancos de donantes voluntarios de médula

Influencia de otros factores genéticos:

Un hecho demostrado repetidamente es que la supervivencia del injerto es mayor entre individuos emparentados HLA compatibles que entre individuos no emparentados con el mismo grado de compatibilidad HLA, esto puede ser originado por tres causas.

En primer lugar, en un estudio familiar, los hermanos que presentan los mismos haplotipos son HLA idénticos. Sin embargo, cuando se trata de individuos no emparentados

no se puede hablar de individuos HLA idénticos, ya que aunque dos individuos presenten aparentemente las mismas moléculas HLA, el polimorfismo del sistema es tan elevado que pueden existir diferencias que no se puedan apreciar con la técnica de tipaje serológico que es la que habitualmente se utiliza.

En segundo lugar, normalmente sólo se estudian 3 ó 4 loci del MHC (normalmente los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1), en el caso de hermanos, y debido al desequilibrio de ligamiento entre todos los genes de la región MHC, los loci no estudiados serán también idénticos, salvo en aquellos raros casos en los que se haya producido alguna recombinación. Sin embargo, entre individuos no emparentados los loci no estudiados pueden ser diferentes.

Por último, la compatibilidad MHC es importante en la supervivencia del injerto, pero no es el único sistema que influye en la aparición del rechazo. En este sentido, se sabe que existe un grupo de elementos polimórficos, no relacionados entre sí ni con el MHC denominados antígenos menores de histocompatibilidad que presentan importancia en el rechazo de injertos. Es fácil entender que la probabilidad de que estas moléculas sean idénticas es mayor entre hermanos que entre individuos no emparentados.

Presencia de anticuerpos anti-HLA preexistentes en el suero del paciente. Para prevenir el rechazo hiperagudo y el rechazo acelerado es necesario determinar si en el suero del receptor se encuentran anticuerpos frente a las moléculas HLA del donante. Para ello, se realiza una prueba cruzada entre las células T del donante y el suero del receptor. Si en el suero del receptor existen anticuerpos capaces de reconocer las células T del donante, el trasplante se contraindica totalmente, ya que esta reacción evidencia, en la mayoría de los casos, la existencia de anticuerpos preformados en el suero del receptor dirigidos frente a las moléculas de clase I del donante que causarían un rechazo hiperagudo o acelerado si el injerto se realizara.

El trasplante hepático constituye una excepción a esta regla, es decir, la existencia de una prueba cruzada positiva frente a linfocitos T del donante no contraindica el trasplante. Las bases de la resistencia del trasplante hepático al rechazo hiperagudo son desconocidas pero podrían estar determinadas, por ejemplo, por la secreción de moléculas HLA solubles por parte de las células hepáticas, estas moléculas solubles podrían

neutralizar los anticuerpos anti-HLA preexistentes en el suero del receptor.

Terapia inmunosupresora:

Como hemos dicho anteriormente el trasplante puede fracasar desde un punto de vista inmunológico porque se produzca rechazo (o en su caso GVHD). Hasta ahora nos hemos referido a las diferentes cuestiones que es necesario tener en cuenta para mejorar la supervivencia del injerto antes del trasplante. Después del trasplante se puede actuar en la prevención del rechazo con la utilización de agentes inmunosupresores (Figura 22.4). Por supuesto, el agente inmunosupresor ideal, sería aquel capaz de reducir o anular la posibilidad de un rechazo, pero sin afectar al resto de las respuestas inmunes.

Por desgracia este agente inmunosupresor no ha sido descubierto hasta el momento, por lo que es necesario tener en cuenta que los pacientes inmunosuprimidos presentan problemas de disminución de defensas frente a todo tipo de organismos patógenos y de desarrollo de determinados tipos de tumores.

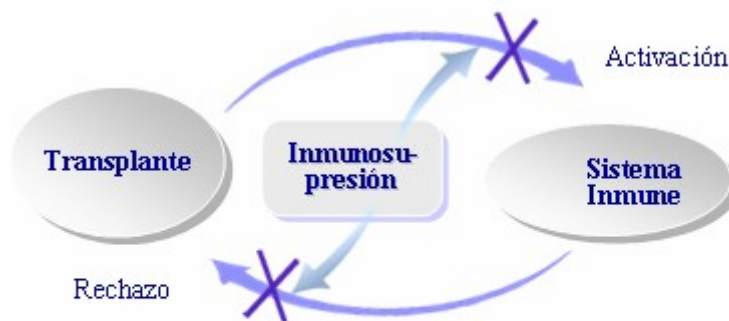


Figura 04 Efecto de la inmunosupresión sobre el sistema inmune.

Información complementaria...!!!

El trasplante es un tratamiento médico complejo. Permite que órganos, tejidos o células de una persona puedan reemplazar órganos, tejidos o células enfermas de otra persona. En algunos casos esta acción sirve para salvarle la vida, en otros para mejorar la calidad de vida o ambas cosas.

Tipos de trasplantes:

- ✓ **Autotrasplante o autoinjerto o trasplante autólogo:** Cuando el donador y receptor son el mismo individuo. Se utiliza fundamentalmente en caso de tejidos: piel, hueso,

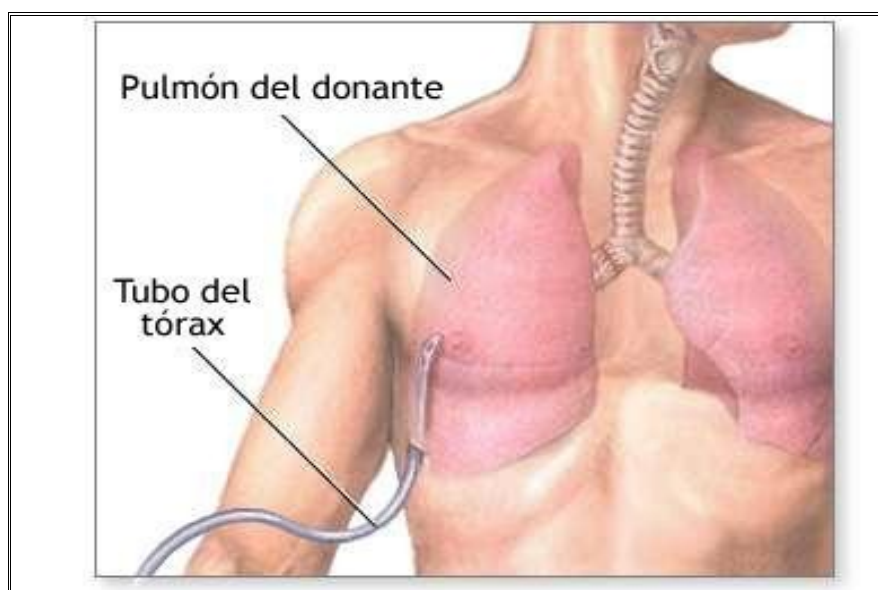
vasos, o médula ósea.

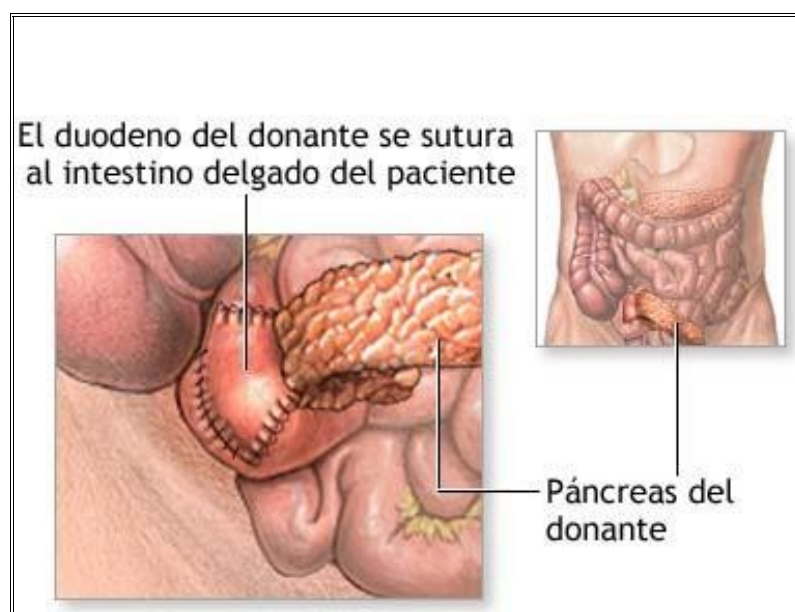
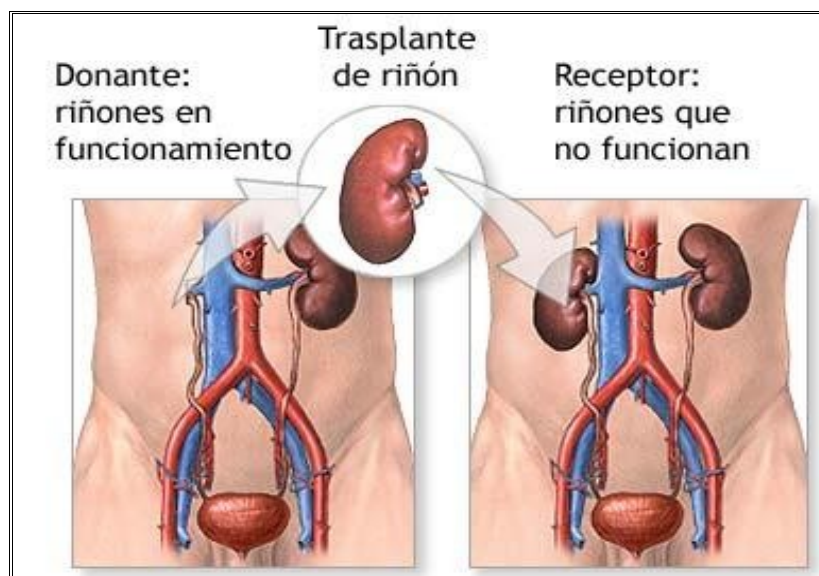
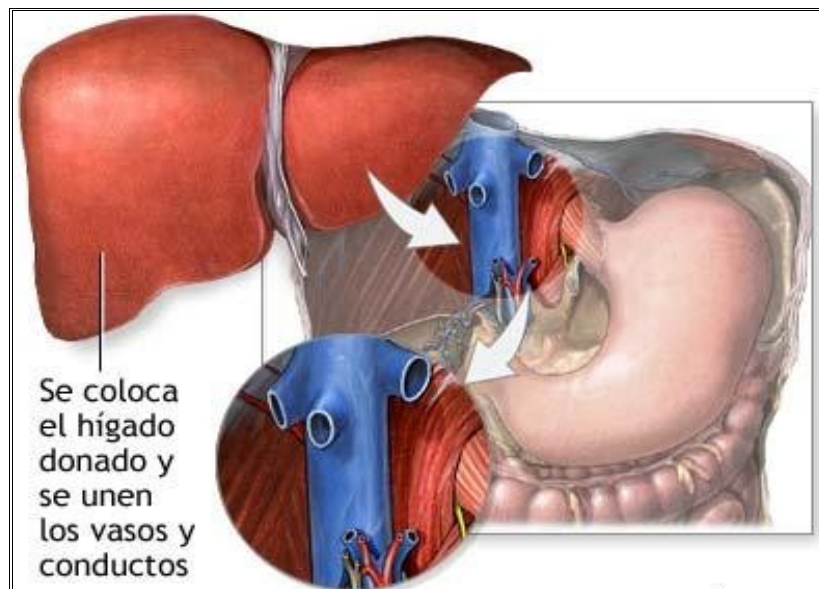
- ✓ **Isotrasplante:** Cuando donador y receptor son gemelos idénticos o univitelinos. En este caso ambos individuos son genéticamente idénticos y se evita totalmente el problema del rechazo.
- ✓ **Alotrasplante u homotrasplante:** Cuando donador y receptor son individuos de una misma especie no genéticamente idénticos. Este es el tipo de trasplante más común de células, tejidos y órganos entre humanos.
- ✓ **Xenotrasplante o heterotrasplante o trasplante heterólogo:** Cuando donador y receptor son de especies distintas. Ejemplo de esto es la utilización de válvulas cardíacas porcinas (válvulas cardíacas de cerdo) en humanos.

Clasificación:

De acuerdo a lo que se trasplanta se puede clasificar los trasplantes en tres categorías bien definidas, que tiene características y técnicas propias.

TIPOS DE TRASPLANTE		
<i>Trasplante de células</i>	<i>Trasplante de tejidos</i>	<i>Trasplante de órganos</i>
Células de páncreas (islotos de Langerhans), Células madre de médula ósea, Células madre de cordón umbilical	Hueso, Córnea, Válvula cardíaca, Piel, Pelo, Uñas	Corazón, Pulmón, Hígado, Riñón y Páncreas





Tipo de donante:

- ✓ **Donante vivo:** En este caso el donante sigue vivo luego de la donación, que puede ser de un fluido, tejido renovable o células (ejemplo, sangre, piel, médula ósea), de un órgano (ejemplo, riñón) o parte de un órgano que tiene capacidad de regeneración (ejemplo, hígado).
- ✓ **Donante cadavérico:** En este caso el donante es un individuo fallecido en muerte encefálica, en el cual los órganos a trasplantar son mantenidos con vida hasta el trasplante mediante técnicas de ventilación artificial y drogas específicas para ello, que permiten que el corazón siga latiendo e irrigando los órganos a ser trasplantados.

Recientemente se han empezado a realizar trasplantes de individuos fallecidos y en paro cardíaco, con la finalidad de aumentar el índice de donantes, pero dado los problemas inherentes a dicha técnica, la mayoría de los donantes cadavéricos son individuos en muerte encefálica. Un solo donante al fallecer puede beneficiar a varios receptores.

Compatibilidad:

A fin de minimizar el efecto de rechazo, en los trasplantes se tiene en cuenta la compatibilidad entre donante y receptor, teniendo en cuenta grupo sanguíneo y el sistema HLA. De todas formas, posteriormente al trasplante la persona receptora debe recibir fármacos inmunosupresores, para evitar que el órgano sea reconocido como extraño y se produzca un rechazo, salvo en el caso de los isotrasplantes. El efecto de rechazo se produce por un hecho muy simple: todo organismo vivo defiende su integridad física y bioquímica destruyendo cualquier agente vivo extraño que haya sido introducido en él. Así mismo el cuerpo posee unas proteínas características de su código genético, que son específicas para cada ser humano (Excepto para los gemelos, que poseen códigos genéticos iguales). Por tanto, el organismo, al verse invadido por antígenos (sustancias proteicas), reacciona con un movimiento natural de defensa, rechazando el trasplante. Para evitar dicho rechazo, es necesario aplicar al paciente fármacos y tratamientos, con la desventaja de que el paciente pierde toda su inmunidad.

Muerte encefálica:

Por muerte encefálica se entiende el cese irreversible y permanente de las funciones de todas las estructuras cerebrales, lo cual es incompatible con la vida. El fallecido en muerte encefálica va a llegar indefectiblemente, en breve plazo, al paro cardíaco, dado que es mantenido respirando en forma artificial y su situación es irreversible. El médico puede determinar con total seguridad esa condición de irreversibilidad.

Historia:

Los primeros trasplantes se realizaron en la década de los 50 del siglo pasado. Actualmente, se realizan a nivel mundial, trasplantes de:

Órgano	Tipo Enfermedades	Ejemplo
Hígado	Enfermedades de depósito	Hemocromatosis
Hígado	Enfermedades de depósito	Enfermedad de Wilson
Hígado	Fallas enzimáticas	Acidosis metil malónica
Hígado	Infecciones	Hepatitis A fulminante
Hígado	Infecciones	Hepatitis B y C
Riñón	Insuficiencia renal de origen renal	Glomerulopatias
Riñón	Insuficiencia renal de origen renal	Vasculitis
Riñón	Insuficiencia renal de origen sistémico	Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2
Corazón	Multifactorial	Hipertensión arterial
Corazón	Infecciones	Miocarditis

¿Qué medicamentos se deben dar al paciente después del trasplante para evitar el rechazo? ¿Qué es el rechazo? ¿Cómo se manifiesta?

El cuerpo se protege a sí mismo al rechazar cualquier cosa extraña, tal como una infección o un órgano nuevo, a través de su sistema inmunitario. Después de un trasplante, el sistema inmunitario debe ser suprimido con medicamentos para prevenir el rechazo del nuevo órgano. La mayoría de los pacientes tienen un episodio de rechazo aún con el medicamento. Por lo general, el rechazo se diagnostica primero a través del análisis de su sangre y puede que usted no se sienta diferente. La mayoría de los episodios de rechazo se tratan con éxito con terapia de medicamento, sin embargo, puede que un episodio de rechazo requiera hospitalización. El médico de trasplante hará una para determinar un episodio de rechazo.

Esquemáticamente se reconocen tres fases de rechazo:

1. Fase de estimulación del Sistema Inmune del receptor por parte de los antígenos del órgano trasplantado.
2. Fase de reacción del Sistema Inmune, con producción de mediadores que activan las distintas células implicadas en el rechazo.
3. Fase afectara de lesión del injerto: hay células que infiltran el órgano rechazado y hay liberación de anticuerpos que dañan el injerto.

Una exitosa recuperación y el funcionamiento continuo del nuevo órgano dependen en un cuidadoso balance de sus medicamentos. Usted debe tomar inmunosupresores, que son medicamentos que paran su sistema inmunitario, probablemente por el resto de su vida. La meta es impedir que el cuerpo rechace el órgano mientras continúa luchando contra las infecciones.

Los inmunosupresores también tienen efectos secundarios que puede que requieran medicamentos adicionales. Cuando su sistema se establezca puede que la dosis del medicamento disminuya o que se suspenda por completo.

¿Qué médicos intervienen en el equipo de trasplante de órganos?

El equipo médico depende del tipo de trasplante que se realizará y qué órgano se interviene. Siempre está presente el especialista (cardiólogo, neumólogo, etc.) internistas

nefrólogos (en los casos específicos) y un equipo de cirujanos acompañado de un experto en trasplantes; además del equipo normal de especialistas para una cirugía.

