

ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE RENAL EN CHILE A 58 AÑOS DEL PRIMERO; "MI VISIÓN"

DR. JORGE MORALES BARRÍA

Past President Sociedad Chilena de Nefrología

Profesor invitado, Universidad de los Andes

CURRENT STATUS OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILE 58 YEARS AFTER THE FIRST; "MY VISION"

Abstract

This article reviews the evolution of kidney transplantation in Chile, beginning with the first successful transplant in 1966 at the University of Chile. It highlights the establishment of kidney transplant programs that predominantly used living donors between 1968 and 1994, culminating in the first combined pancreas-kidney transplant in 1994. The article reviews the historical progression of immunosuppressive therapies, detailing the switch from steroids and azathioprine to cyclosporine, which improved graft survival. Advances in immunologic monitoring, including the Terasaki crossmatch test and the Luminex procedure, have facilitated early diagnosis of rejection. The new immunosuppressants, Tacrolimus, Rituximab, and Belatacept, which have improved prevention and management of rejection, are discussed. Graft survival rates in Chile are comparable to those in the USA, but problems related to donor recruitment and post-transplant care persist. Finally, emerging alternatives such as xenotransplantation and tissue bioengineering are explored, with challenges to overcome before their clinical application.

Keywords: Kidney transplantation; Transplantation, heterologous; Living donors; Graft survival; Immunosuppressive agents; Monitoring immunology; Chile.

Resumen

Este artículo analiza la evolución del trasplante renal en Chile, comenzando con el primer trasplante exitoso en 1966 en la Universidad de Chile. Destaca el establecimiento de programas de trasplante renal que utilizaron predominantemente donantes vivos entre 1968 y 1994, culminando con el primer trasplante combinado de páncreas y riñón en 1994. El artículo analiza la progresión histórica de las terapias inmunosupresoras, detallando el cambio de esteroides y azatioprina a ciclosporina, que mejoró la supervivencia del injerto. Los avances en el monitoreo

inmunológico, incluida la prueba de compatibilidad cruzada de Terasaki y el procedimiento Luminex, han facilitado el diagnóstico temprano del rechazo. Se analizan los nuevos inmunosupresores, Tacrolimus, Rituximab y Belatacept, que han mejorado prevención y manejo del rechazo. Las tasas de sobrevida del injerto en Chile comparables a las de los EE. UU., pero persisten los problemas relacionados con el reclutamiento de donantes y la atención posterior al trasplante. Finalmente, se exploran alternativas emergentes como el xenotrasplante y la bioingeniería de tejidos, con desafíos que superar antes de su aplicación clínica.

Palabras clave: Trasplante renal; Trasplante, heterólogo; Donantes vivos; Sobrevida del injerto; Agentes inmunosupresores; Monitoreo inmunológico; Chile.

El 21 de noviembre de 1966 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile se llevó a cabo el primer trasplante renal⁽¹⁾, evento que entró a la historia de la medicina de nuestro país como un hito relevante que abrió la puerta a una nueva modalidad de tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, más eficiente que la diálisis crónica^a. Este evento significó que en los siguientes años iniciaran programas de trasplante renal ocho hospitales del Sistema Público de Salud con convenio con universidades, el Hospital Naval de Valparaíso y el Hospital Clínico de la Universidad Católica.

Esta evocación da pie a repasar algunos hechos relevantes de la evolución histórica de los trasplantes renales en Chile después de ese primer paso, heroico y fundacional, para examinar la compleja práctica que significan los trasplantes de riñón. Cirujanos, urólogos, nefrólogos, inmunólogos y patólogos debieron formarse en la nueva especialidad y generar recursos humanos y materiales para crear esta terapia emergente de los trasplantes de órganos.

Presentar “mi visión” ha sido una tarea muy grata de rememoración de años de acuciantes desafíos y logros, en la que toda una generación de profesionales, trabajando arduamente e inspirados en los iniciadores, se han acercado al enfermo con una luz de esperanza de recuperar la salud y disfrutar de una mejor calidad de vida.

En el período entre 1968 y 1994, los hospitales chilenos desarrollaron programas de trasplante renal en los que predominaron los órganos provenientes de donante vivo en un 70%. Un hito importante lo constituyó la realización en 1994 del primer trasplante combinado de páncreas y riñón (TCPR), fruto de la cooperación de profesionales del hospital Barros Luco Trudeau y Clínica Las Condes⁽²⁾, que benefició a una paciente con Diabetes Mellitus tipo 1, con nefropatía diabética, insuficiencia renal y terapia con hemodiálisis crónica. Entre 2013 y 2024 se realizaron 71 TCPR (MINSAL 2024).

^a Los médicos que hicieron posible el primer trasplante renal fueron: Jorge Allende, Hernán Díaz, Juan Kappes, Fernando Lazcano, Fernando Morgado, Guillermo Murray, Ernesto Oberhauser, Guillermo Piwonka, Jorge Román, Rosa Soto, Walter Sunkel y Antonio Vukusic. En el segundo trasplante renal el 4 de enero de 1968 participaron los médicos René Orozco y Roberto Vargas.

Hasta la segunda mitad el siglo XX, la inmunosupresión dominante consistió en el uso de esteroides y azatioprina, comprobándose con el tiempo que era poco efectiva y se asociaba a altos índices de rechazo inmunológico derivado de la activación de linfocitos T. El único indicador funcional de rechazo del injerto fue, durante años, la creatinina plasmática. La confirmación diagnóstica requería de biopsia del injerto, y, en caso positivo, se debía tratar el rechazo con metilprednisolona.

La profilaxis del rechazo cambió sustantivamente con el descubrimiento de la Ciclosporina un inhibidor del receptor de IL-2 en el linfocito T, realizado en el Laboratorio Sandoz, Basilea, a cargo del Dr. Jean Borel en 1971⁽³⁾. El Dr. Roy Calne y colaboradores publicaron en 1983 los resultados de su uso en 34 pacientes⁽⁴⁾. En 1989 se publicó el primer ensayo con el uso de Ciclosporina en Chile que mostró la menor incidencia de rechazo en el primer año postrasplante comparado con la combinación esteroides azatioprina⁽⁵⁾. Hacia fines de los años '90, la mayoría de los pacientes en Chile fueron tratados con Ciclosporina, lo que mejoró considerablemente la sobrevida de los injertos⁽⁶⁾.

En relación con avances inmunológicos, el Instituto de Salud Pública (ISP) tempranamente adoptó los descubrimientos de Paul Terasaki relacionados con la micro linfocitotoxicidad en trasplante. P. Terasaki, zoólogo norteamericano de origen japonés, desarrolló el test de *crossmatch*, que permitió identificar receptores con anticuerpos preformados contra eventuales donantes y el porcentaje de células de un panel representativo de la población, y eventuales donantes, denominado % de PRA, que permitió discriminar grados de sensibilización anti-HLA de cada paciente candidato a trasplante⁽⁷⁾. Posteriormente, en 2006, Terasaki influyó en la incorporación del procedimiento Luminex, (microesferas luminiscentes con los antígenos HLA conocidos adheridos en la esferas) que mejoró el monitoreo de anticuerpos anti-HLA, facilitando el diagnóstico precoz de rechazo inmunológico, su prevención y/o tratamiento.

En los inicios del siglo XXI, el Dr. Ph. Halloran, de Canadá, demostró que el rechazo no es solo dependiente de linfocitos T, sino, principalmente, mediado por linfocitos B y plasmocitos activados^(8,9). Esta hipótesis se apoyó en parte en el descubrimiento de H.E. Feucht y colaboradores de la presencia de fragmentos de complemento en capilares peritubulares y en el glomérulo de trasplantados con rechazo⁽¹⁰⁾. Rápidamente los programas de trasplante renal en Chile adoptaron técnicas destinadas a realizar seguimiento de los anticuerpos anti-HLA y biopsias con procedimiento de inmuno histoquímica y microscopia electrónica.

La adherencia al tratamiento inmunosupresor sigue siendo un desafío en el período postrasplante. Según Halloran y colaboradores, el 64% de los pacientes en Canadá pierden el injerto por causas inmunológicas y de estos en la mitad ocurrió por falta de adherencia a las prescripciones⁹. Han sido insuficientes las medidas para evitar la no adherencia que va en detrimento del pronóstico de los injertos, lo que se ha

reconocido también en Chile instando a la creación de instrumentos que pudieran aminorarla⁽¹¹⁾.

La introducción de nuevos inmunosupresores, como el Tacrolimus (FK506) y el Rituximab, permitió prevenir y manejar mejor el rechazo celular y humoral, respectivamente⁽¹²⁾. La terapia inmunosupresora preventiva de rechazo se ha optimizado con el uso del Belatacept un bloqueador de la coestimulación de linfocitos T, y que evita la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos⁽¹³⁾. Sin embargo, su alto costo ha impedido su uso en Chile. La clasificación histológica de Banff⁽¹⁴⁾ y los avances en biología molecular, como el sistema *Molecular Microscope Diagnostic System* (MMDX)⁽¹⁵⁾ y el *test* ddDNA (DNA derivado del donante en la sangre del receptor), han mejorado la posibilidad de diagnóstico correcto de rechazo⁽¹⁶⁾. Desafortunadamente, estas técnicas aún no están disponibles en Chile.

ESTADO ACTUAL DE LA ACTIVIDAD DE TRASPLANTE RENAL EN CHILE

45 hospitales en Chile realizan actividades de procura de órganos, aunque 5 de ellos efectuaron menos de 5 procuras efectivas el año 2022; 21 hospitales y clínicas privadas realizaron en el año 2024 327 trasplantes renales de una lista de espera de 1.875 enfermos; o sea un 17,4% obtuvieron el beneficio anhelado⁽¹⁷⁾, comparado con 20,5% en EE. UU. en el año 2022 (OPTN 2022).

El índice de 8,9 riñones procurados de donantes fallecidos por millón de habitantes (*Worldwide Actual Deceased Organ Donor Rate* 2023) se encuentra entre los más bajos a nivel internacional. Países como España y EE. UU. con muy diferente ingreso per capita (30.000 vs. 75.000 USD) tienen el más alto índice de procura (ambos, aproximadamente, 40) lo que sugiere que la procura de órganos de fallecidos no es directamente afectada por el status económico de los diferentes países sino por factores socio culturales, de planificación y políticas de salud apropiadas.

En el desarrollo de los trasplantes en Chile hay que considerar adicionalmente que solo en el año 2010 con la Ley Nº 20.413 se determinó que los mayores de 18 años son donantes a menos que manifiesten en vida su voluntad de no serlo y que en 2019 se creó un Registro Nacional de no donantes, revocable (Ley Nº 21.145).

Es un progreso el observado aumento en la proporción de trasplante renal de donante fallecido (76% en 2023), a pesar de lo cual la estadística global de trasplantes de riñón en Chile se ha mantenido estable en los últimos 20 años, con una tasa de 23,1% por millón de habitantes (MINSAL 2023). Este estancamiento ha sido motivo de análisis por diversos autores, concluyéndose que en parte se ha desestimulado la búsqueda de riñón en donante vivo y es ineficiente la asistencia del donante en muerte cerebral

dado que, el recurso humano para esos fines es escaso, hay alta carga laboral (estrés y costo emocional), el grado de entrenamientos de los equipos procuradores es variable, predomina la autogestión por unidad hospitalaria, en ocasiones los recursos asignados son escasos en cama hospitalaria, traslados de profesionales y órganos, remuneraciones, medicamentos, asistencia extracorpórea, etc.⁽¹⁸⁾.

El Sistema Integrado de Donación de Órganos y Trasplante (SIDOT), creado el año 2018, ha sistematizado, uniformado y mejorado el seguimiento de los pacientes en todas las etapas del trasplante, lo que beneficiará la generación de políticas públicas sobre bases informadas.

RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS TRASPLANTES

El Instituto de Salud Pública reportó para trasplantes realizados entre los años 2000 y 2013 una sobrevida del injerto a 5 años del 78% en donante fallecido y de 87% para receptor de donante vivo. Estos resultados son muy similares a los reportados en el registro de EE. UU. 2022: 78%, y 90% donante fallecido y donante vivo, respectivamente⁽¹⁹⁾. Como es predecible, la sobrevida de injertos 5 años postrasplante disminuye significativamente al usar donantes con riñones de "criterio expandido": 61% vs. 89% en receptores con criterios estándar⁽²⁰⁾. A pesar de esto, el uso de donantes con criterio expandido sigue siendo necesario para mitigar el déficit de trasplantes y es de uso frecuente en Chile.

Estudios recientes en EE. UU. confirman que el trasplante renal presenta mejores tasas de supervivencia que la diálisis: la sobrevida a cinco años es de 75-85% en trasplantados, comparada con 40% en pacientes en diálisis crónica⁽²¹⁾.

APORTES DE LA ÚLTIMA DÉCADA

El xenotrasplante ha emergido como una alternativa prometedora. En el año 2022, se realizó un trasplante de riñón de cerdo genéticamente modificado en un receptor en muerte cerebral sin que el órgano trasplantado experimentara rechazo hiperagudo; el órgano fue retirado a los 50 días⁽²²⁾. Sin embargo, los intentos de xenotrasplante con 2 pacientes, seleccionados con criterio ético y clínico estricto, realizados el año 2024, no tuvieron éxito⁽²³⁾. Paralelamente, la bioingeniería de tejidos y órganos investiga sustituir células inmunogénicas del órgano donante (en alo y xenotrasplante) mediante descelularización total, transformándolo en una estructura acelular (en inglés *scaffold*), el que, posteriormente, es sembrado con células embrionarias del receptor y citoquinas apropiadas para el desarrollo de cada órgano⁽²⁴⁾.

Estos estudios están en proceso y su aplicación clínica no se ve factible en un tiempo próximo.

REFERENCIAS

1. Allende J, Diaz H, Kappes J, Lazcano F, Morgado F, Murray G, et al. Homotrasplante renal. *Rev Med de Chile* 1967;95(8):467-474.
2. Buckel E, Morales J, Aguiló J, Rosenfeld R, Pefaur J, Zavala C, et al. Simultaneous pancreas kidney transplantation: First cases in Chile. *Rev Med Chile* 1996;124(1):83-8.
3. Borel JF. Sandoz Internal Report: Abwandelung des Target Cell Destruction-Tests (TCDT) im ASP. 1971.
4. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2(8151):1033-6.
5. Morales J, Zehnder C, Mocarquer A, James E, Aris L, Triviño R, et al. Prospective One-year Study Evaluating the Clinical Outcome of Recipients of Living Donor Kidneys Treated with Cyclosporine and Azathioprine. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1989;4(4):293-296.
6. Poblete H, Toro J, Nicovani V, Cevallos M, Orriols M. Sobrevida del injerto en los primeros 100 trasplantes renales del Hospital Carlos van Buren [Survival of grafts in the first 100 renal transplants at the Carlos van Buren Hospital]. *Rev Med Chil*. 2001;129(7):763-72.
7. Terasaki PI. History of some currently utilized procedures in transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):47-8.
8. Halloran PF. Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration. *Am J Transplant*. 2002;2(3):195-200.
9. Sellarés J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, B. Sis B. P. F. Halloran, et al. Molecular diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Human Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013;13:971-983.
10. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int*. 1993;43(6):1333-8.
11. Morales J, Johansson P, Lueje ME, Morales F. Preventing, a new application for smartphones to assess and improve immunosuppressant's adherence in renal transplant recipients. *Transplantation Society World Congress 2016. Hong Kong 2016. (Abstract)*.
12. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedzicko V, Kipp M, et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10301.
13. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):333-43.
14. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102(11):1795-1814.
15. Sellarés J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, et al. Molecular diagnosis of antibody-mediated rejection in human kidney transplants. *Am J Transplant*. 2013;13(4):971-983.
16. Jordan SC, Bunnapradist S, Bromberg JS, Langone AJ, Hiller D, Yee JP, et al. Donor-derived cell-free DNA identifies antibody-mediated rejection in donor specific antibody positive kidney transplant recipients. *Transplant Direct* 2018;4:e379.
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Estadística de trasplante. Disponible en: <https://www.google.com/search>.

18. Gonzalez F, Vera F, Alcayaga R, Gonzalez F. Análisis crítico de la baja tasa de donación de órganos en Chile. Critical Analysis of the low organ donation rates in Chile. *Rev Med Chile* 2020;148:242-251.
19. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Dolan TG, Bradbrook K, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2024;24(2S1):S19-S118.
20. Valjalo R, Reynolds E, Herrera P, Espinoza Ó, González F. Resultados a largo plazo en trasplante renal de donantes con criterios expandidos [Long-term outcomes with expanded criteria donors in kidney transplantation]. *Rev Med Chil*. 2016;144(1):22-9.
21. Rompianesi G, Montalti R, Vrakas G, Zarrinpar A, Warren C, Loiacono G, et al. Benchmark Outcomes in Deceased Donor Kidney Transplantation: A Multicenter Analysis of 80 996 Transplants From 126 Centers. *Transplant Direct*. 2024;10(5):e1618.
22. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M Wu M, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1889-1898.
23. Massaro MS, Pálek R, Rosendorf J, Červenková L, Liška V, Moulisová V. Decellularized xenogeneic scaffolds in transplantation and tissue engineering: Immunogenicity versus positive cell stimulation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;127:112203.