



**INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA  
DE MEDICINA Y CIRUGIA DE GALICIA**

**TRASPLANTE RENAL  
DESDE EL PASADO MIRANDO AL FUTURO**

**Discurso para la recepción pública del Académico Electo  
ILMO. SR. D. MARCELINO GONZÁLEZ MARTÍN**

**y contestación del Académico Numerario  
ILMO. SR. D. ALBERTO JUFFÉ STEIN**



**A CORUÑA 17 JUNIO DE 2022**





**INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA  
DE MEDICINA Y CIRUGIA DE GALICIA**

**TRASPLANTE RENAL  
DESDE EL PASADO MIRANDO AL FUTURO**

**Discurso para la recepción pública del Académico Electo**

**ILMO. SR. D. MARCELINO GONZÁLEZ MARTÍN**

**y contestación del Académico Numerario**

**ILMO. SR. D. ALBERTO JUFFÉ STEIN**



**A CORUÑA 17 JUNIO DE 2022**



DISCURSO DE INGRESO .....	7
■ Salutación y agradecimientos .....	11
■ Semblanza del Ilmo. Sr D. José Luis Nogueira March.....	14
TRASPLANTE RENAL: DESDE EL PASADO MIRANDO AL FUTURO .....	17
■ Recuerdo histórico .....	19
■ Análisis de la situación actual .....	29
■ Aspectos Quirúrgicos.....	42
■ Evolución de la inmunosupresión en el trasplante renal .....	49
■ Tratamiento del rechazo.....	53
■ Xenotrasplante renal .....	56
■ Barreras no inmunológicas .....	60
■ Barrera inmunológica .....	64
■ Aspectos éticos y legales .....	73
■ El xenotrasplante en la actualidad .....	76
■ Bibliografía.....	84
DISCURSO DE CONTESTACIÓN .....	95



The background of the page is a large, light blue seal of the University of the Pacific. The seal features a central figure of a woman in a long, flowing dress, holding a book in her left hand and a quill in her right. She is surrounded by a circular border containing the text "UNIVERSITY OF THE PACIFIC" and "1862".

**DISCURSO DE INGRESO**





**Marcelino González Martín**

Académico Numerario  
Sillón de Urología

**Número 35 del escalafón**

**Ingreso 17 de Junio del 2022**

*No hay viento favorable para el que no sabe a qué puerto se dirige*

Séneca



## ■ SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

- Excelentísimo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia
- Excmas. e Ilmas. Autoridades
- Ilmos. Sras. y Sres. Académicos
- Estimados amigos y compañeros
- Querida familia
- Señoras y señores

En primer lugar quiero expresar mi especial gratitud al Excmo. Sr. D. Francisco Martelo y al Ilmo. Sr. D. Alberto Juffé, Presidente y Secretario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, compañeros y amigos durante muchos años en el Hospital Juan Canalejo de la Coruña, hoy CHUAC. Extraordinarios profesionales, impulsor de la Cirugía Plástica y Unidad de Quemados el primero y de la Cirugía Cardíaca y Trasplante de Corazón el segundo. Asimismo expreso también mi agradecimiento a los Ilmos. Académicos que han presentado y apoyado mi candidatura: Dres. Potel Lesquereux, Ferrer i Balsebre y Juffé Stein y finalmente al pleno de Académicos numerarios que con su voto han hecho realidad mi ingreso en la Real Academia de Medicina de Galicia.

También expreso mi gratitud a mis maestros que me enseñaron urología, mi profesión, que he ejercido con pasión durante 50 años. El Dr. Diez Yanguas, con el que me inicié y el Dr. Martínez Piñeiro, con el que continué y finalicé.

---

A mis maestros en “la ocupación de reserva” que llamaba Marañón a la segunda profesión, en mi caso, la pintura, que es mi gran afición. Sres. Ladislao Tinao, Rafael Ubeda y José María de Urda.

A Blanca, mi mujer, por su ayuda y cariño durante los muchos años que llevamos juntos. Dejó incluso su trabajo para seguir a mi lado, en mi despacho profesional. Gracias a mis tres hijos y parejas, a mis cinco nietos y a mis buenos amigos y colegas que me hacen feliz cada día.

El gran honor que representa para mí ser nombrado Académico numerario, titular del sillón de Urología, quiero que sea un homenaje, en primer lugar, a los donantes de órganos. Sin su generosidad no habría trasplantes. En segundo lugar a dos de las personas que más han influido en mi vida: mi padre y mi maestro. Ellos me enseñaron con su comportamiento, que con trabajo, esfuerzo y pasión, todo es posible, que podemos alcanzar la meta que deseamos. Mi padre comenzó en un pequeño pueblo cacereño a los 17 años, como labrador. A base de trabajo, esfuerzo y pasión, por mejorar su status familiar, cambió de oficio en numerosas ocasiones y terminó como empresario y Director de una Residencia de la Tercera Edad, en Madrid, que posteriormente, bajo la dirección de mis hermanos, mereció, de la Comunidad Autónoma, el premio “Madrid Excelente”. Sello diferenciador a las mejores empresas de la Comunidad. Mis padres terminaron sus días en la que era su casa, la Residencia San Juan de Dios. Os seguimos queriendo y recordando.

Mi principal maestro fue el Dr. Martínez-Piñeiro, coruñés de nacimiento. Mi maestro, empezó su brillante trayectoria quirúrgica, también a los 17 años, con su padre, cirujano. Dominaba la cirugía urológica, también la de aparato digestivo, vascular y parcialmente la torácica. Yo comencé a trabajar con él a los 21 años, estudiando 5º curso de Medicina, como alumno interno del Servicio de Urología del Hospital Provincial de Madrid (Hoy

Museo Reina Sofía), donde él era Jefe Clínico. Un año antes, en 1960, había realizado el primer trasplante renal en España. Posteriormente fue nombrado Jefe del Servicio de Urología del Hospital La Paz. Yo le acompañé y me nombró Médico Adjunto. En ese momento, La Paz era centro de vanguardia de la Sanidad Pública en España, impulsor de la medicina moderna.

Desde el Servicio de Urología de La Paz, organizó numerosos Cursos Nacionales e Internacionales, donde participaban urólogos de prestigio mundial. Yo, como Médico Adjunto, ayudé a operar a esos ilustres personajes y aprendí de todos. Mi maestro estaba a su mismo nivel y fue uno de los principales impulsores de la Urología moderna en España.

En los años 70 puso en marcha, en La Paz, el programa de Trasplante Renal, en colaboración con el Dr. Sánchez Sicilia, Jefe del Servicio de Nefrología. De forma no oficial, en la práctica me distinguía como su segundo. Con él me inicié en los trasplantes, mejorando mi preparación en el quirófano experimental, haciendo trasplantes renales en perros. Era la gran ilusión de mi vida como Urólogo.

A los 36 años, 15 años después de comenzar con él, me separé de mi maestro, dejando el Hospital La Paz, para hacerme cargo de la jefatura del Servicio de Urología del Hospital Juan Canalejo de La Coruña. Desde entonces mi querida Ciudad. Empecé con él siendo estudiante de Medicina y terminé al venir a La Coruña para dirigir el Servicio de Urología. Muchas gracias Jefe. Mi agradecimiento y le envió un fuerte abrazo.

Tenía claro que cuando se dieran las circunstancias apropiadas, me sentiría ilusionado y capacitado para iniciar y desarrollar el programa de Trasplante Renal, aquí, en La Coruña. Así fue, gracias a los miembros de los Servicios de Urología y Nefrología, destacando la implicación de los Dres. Buitrón, Veiga, Rivera, urólogos. Oliver, Cerviño, Valdés y Alonso, nefrólogos. Gracias también a los otros

---

Servicios del Hospital. Dr. Acción de Anestesia. Dr. Martul de Anatomía Patológica, Enfermeras, etc. etc. Creo que entre todos hicimos un buen trabajo.

Finalmente gracias a la Fundación Barrié de la Maza, a su Presidenta, Dña. Carmela Arias y a su Vicepresidente, D. Joaquín Arias. Con su apoyo a las necesidades sociales y proyectos de investigación, facilitaron la puesta en marcha del Programa Trasplante Renal en Galicia (1.981) y posteriormente el de investigación sobre Xenotrasplante Renal (2.000), desarrollados en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña.

■ **SEMBLANZA DEL ILMO. SR D. JOSÉ LUIS  
NOGUEIRA MARCH, mi predecesor en el Sillón  
Académico de Urología**

Nacido el 1.931 en Santiago de Compostela y terminada la Licenciatura en esa ciudad, se traslada a Vigo, donde inicia su actividad profesional con el Dr. Don Nicolás Peña Martínez, médico urólogo. Posteriormente en Madrid completa la especialidad como Residente en el Hospital de la Beneficiencia Provincial del Estado, siendo Jefe del Servicio de Urología Don Luis Cifuentes Delate. Finalmente asiste al Instituto de Urología de Londres y amplía estudios con Jonh Blandy, pionero de la Resección Transuretral de tumores vesicales (RTU) y con Richard Turner-Warwick pionero en la cirugía de la uretra, en el Middlesex Hospital de Londres .

Lee su Tesis doctoral. “Reimplantación urétero-vesical” en la Universidad de Santiago, calificada con “Sobresaliente cum laude”, siendo posteriormente Profesor ayudante de la Cáte-

dra de Anatomía Patológica y Profesor Asociado de la misma Facultad.

Ocupó los cargos de Jefe del Servicio Jerarquizado de Urología de la Residencia Almirante Vierna de Vigo, años más tarde del Hospital Xeral de Vigo. Una vez jubilado don Nicolás Peña, también es nombrado Jefe del Servicio de Urología del Hospital Municipal de Vigo.

Formó parte de la Junta Directiva de la Asociación Española de Urología entre 1.980-1.984 y como coordinador Nacional del Grupo de Uro Oncología de la AEU entre 1.989-1.992. Miembro de la “Sociedad Internacional de Urología”. Miembro de la “Asociación Europea de Urología”. Miembro de la “Royal Society of Medicine de Londres. Miembro de la “Confederación Americana de Urología”. Miembro de la “International Society of Urological Endoscopy” Presidente de la “Academia Médico-Quirúrgica” de Vigo y “Vicepresidente de la Sociedad de Cirugía” de Galicia. Miembro de la “Academia de Medicina y Cirugía de Galicia”. Miembro “Honorario de la Asociación Española de Urología”, distinción concedida en el Congreso de la AEU de 2.012 celebrado en Vigo.

Sus líneas de investigación se basaron en las dos patologías por las que más interés demostró en su actividad profesional: el estudio del los tumores superficiales de vejiga y el cáncer de próstata, publicando numerosos artículos en español e inglés sobre ambos temas. Publicó además, en revistas nacionales e internacionales, como autor o coautor, unos 150 trabajos de Urología.

Su actividad quirúrgica se centró también, especialmente, en la Cirugía Transuretral de los Tumores de Vejiga y de Próstata.



■ **TRASPLANTE RENAL:  
DESDE EL PASADO MIRANDO AL FUTURO**

A Blanca mi mujer  
A mis hijos Cristina, Miguel Angel, Blanca  
A mis nietos David, Marcos, Leticia, Hugo, Sophie  
A mis hermanos Teo, Antonio, Emiliano  
A mi familia  
A mis amigos  
A mis maestros

*Vivir no es solo existir, sino existir y crear.*

*Saber gozar y sufrir, y no dormir sin soñar.*

*Descansar es empezar a morir.*

Gregorio Marañón



## ■ RECUERDO HISTÓRICO

El trasplante, la sustitución de un órgano destruido por otro sano, para garantizar la vida, representa la epopeya más apasionante de la ciencia médica, afirmaba Rene Küss, insigne urólogo francés, impulsor del trasplante renal, del pasado siglo. Esta espectacular hazaña terapéutica ha sido largamente soñada por la humanidad y el resultado del milagro, mitos, dioses o demonios, héroes o quimeras, hombres transformados, híbridos...han sido plasmados por los artistas en sus obras, esculturas o lienzos. Como ejemplo más representativo, el Milagro de los santos médicos San Cosme y San Damián realizando un trasplante de pierna. Este trasplante milagroso ha sido representado en múltiples cuadros y grabados, con distintas versiones del acto quirúrgico y San Cosme y San Damián, han sido designados patrones de los médicos y cirujanos, estando frecuentemente presentes en el frontón de facultades de medicina.



*Milagos de los santos médicos Cosme y Damián.  
Museo del Prado*

---

En el mundo de la mitología los injertos o trasplantes han sido motivo de creaciones de su imaginación, mezclando las especies de hombres con animales, sin discriminación, lo que ahora conocemos como xenotrasplante. Como ejemplo representativo mostramos la obra de Picasso, en su periodo surrealista, “Minotauro y yegua negra”. Para el artista, el feroz Minotauro, con cuerpo de hombre y cabeza de toro, era un símbolo de la naturaleza dual del hombre, representando aquí los instintos animales del hombre, la lujuria y la brutalidad. La bondad de sus ojos y su sonrisa contrastan con el caballo al que ha dado muerte, con sus propias manos y con el terror de la niña, oculta tras un velo.



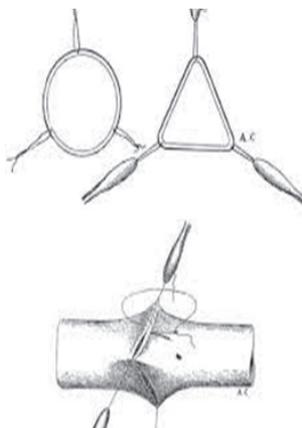
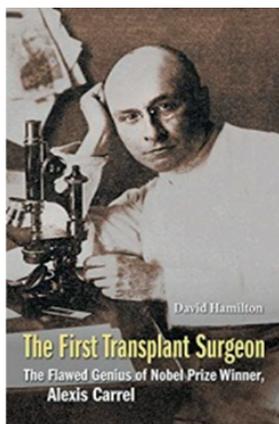
*Minotauro y yegua negra.  
Museo Picasso. París*

Pasando ya a la realidad de la práctica médica, John Hunter, cirujano escocés, conocido como el “padre de la Cirugía científica” y el cirujano más prestigioso del Siglo XVIII, implantó

dientes de cadáver humano en la cresta de pollos. Quizá sea este el antecedente del primer trasplante de cadáver a vivo. Pero es en el Siglo XIX cuando Claude Bernard, médico y fisiólogo, fundador de la Medicina Experimental, realiza injertos, en experimentación animal, con implicaciones terapéuticas, especialmente de tejidos glandulares (tiroides, suprarrenales, páncreas...) implantándolos en diferentes especies de animales.

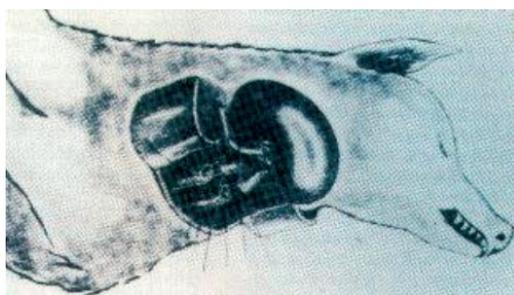
En el Siglo XX es la cirugía vascular la que atrae el interés de los cirujanos, después de que los fisiólogos (Le Gallois, Brown Sequard...) demostraran que con la inmediata perfusión arterial, con sangre, conseguían una recuperación pasajera de los miembros o vísceras extirpadas. La escuela Lionesa, con Mathieu Jaboulay (1.898) logra con éxito, realizar anastomosis vascular por sutura en eversión, de la carótida de un asno. Alexis Carrel, su discípulo más avanzado, mejora la técnica de la sutura vascular en 1.901, mediante la “triangulación” para la anastomosis término-terminal. Escribió: “He comenzado las investigaciones sobre la técnica operatoria de las anastomosis vasculares con el objetivo de realizar trasplantes de diversos órganos”.

En 1.902 Emerich Ullman comunica en la Sociedad Médica de Viena, el primer caso de injerto renal, realizado en el cuello de un perro, anastomosando la arteria renal a la carótida y la vena renal a la yugular. Por el uréter conectado a la piel, brotaba un “líquido que se parecía a la orina”. Ese mismo año, Alexis Carrel (al parecer, sin conocer los trabajos de Ullman) publica su primera experiencia de un autotrasplante de riñón en el cuello de un perro, utilizando su técnica de anastomosis vascular. El injerto se perdió por complicaciones infecciosas. Escribió: “simple curiosidad operatoria actualmente, el trasplante de un órgano podrá quizás un día tener cierto interés práctico”.



*Alexis Carrel y su técnica de anastomosis vascular. 1.901*

A partir de la referida técnica de Carrel, solucionado el problema de la anastomosis vascular, todas las vísceras serán motivo de trasplante en los animales de experimentación y el riñón será el preferido como modelo. La elección era lógica. Es un órgano doble y el animal podía sobrevivir, aunque no funcionara inicialmente, pudiendo seguir la evolución. Por otra parte el sistema vascular, habitualmente una arteria y una vena de buen calibre, facilitaba las anastomosis vasculares. Finalmente el uréter era fácilmente reimplantable, incluso en piel externa, para seguir la evolución de la función, mediante el control de la eliminación de orina.



*Trasplante renal en cuello de un perro.  
Emerich Ullman.1.902*

Estas primeras experiencias tuvieron gran repercusión en el mundo médico y no estuvieron exentas de críticas y polémica. Posteriormente Ullman abandonó este tipo de investigación, para dedicarse a la cirugía intestinal y Carrel continuó con el trasplante renal, trasladándose en el 1.904 a Estados Unidos, para trabajar en Chicago al lado de C.C.Guthrie, médico investigador de prestigio, interesado en los trasplantes. Ambos trabajaron en el laboratorio durante años, realizando numerosos estudios relacionados con el trasplante renal, trasplante cardíaco, reimplantación de miembros, fisiología del injerto, perfusión con sueros, histología del riñón trasplantado...a la vez que mejoraba aspectos técnicos de la cirugía del trasplante de otros órganos (pulmón, corazón, intestino...) en perros y gatos. Su trabajo no deja de tener impacto en la opinión pública y en el mundo de la medicina. Por unos será admirado y ensalzado y por otros, especialmente de la asociación en defensa de los animales, será denostado, considerándolo un monstruo y demonio, merecedor de la silla eléctrica.

Su fama y prestigio le conducen a ser nombrado Jefe del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Rockefeller (Nueva York 1.908), donde realiza un autotrasplante de riñón en un perro, que será todo un éxito, ya que el animal vivirá varios años con el órgano trasplantado funcionando. Definitivamente la técnica está dominada gracias especialmente al trabajo de Carrel. Por esos méritos reconocidos le conceden en 1.912 el Premio Nobel de Medicina, a los 39 años. C. Guthrie considera una injusticia no haberlo compartido.

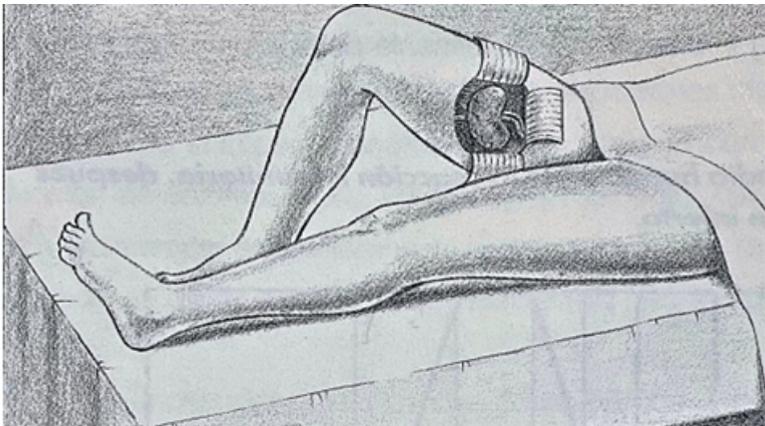
La experiencia acumulada en esas fechas había puesto de manifiesto que la evolución del injerto era buena en los autotrasplantes, pudiendo durar años, a diferencia de injertos entre animales de la misma de la misma especie (homotrasplante), que podía durar días e incluso meses. Los realizados entre animales de distinta especie (heterotrasplante o xenotrasplante), fracasaban de forma inmediata, o al cabo de pocas horas.

---

Los trabajos de Murphy en el Rockefeller Center, habían puesto de manifiesto que el “rechazo podría ser la causa de los fracasos como reacción del organismo para eliminar el tejido extraño y Carrel del mismo centro, aconsejaba: “los esfuerzos de investigación deben dirigirse a los métodos biológicos que interferirán con la reacciones del organismo frente al tejido extraño”.

En 1.933 Voronoy, en Kiev, realiza el primer homotrasplante a partir de un riñón de cadáver humano. Trasplanta el riñón de un hombre de 60 años fallecido por trauma craneal, a una paciente de 26 años, en insuficiencia renal. Realiza el implante en la ingle derecha, en la arteria y vena femorales. El riñón es colocado en una bolsa de donde saldrá el uréter. Durante unos días el aspecto del riñón es normal, produciendo escasa orina, falleciendo la paciente al cuarto día. Posteriormente Voronoy realiza otros cinco trasplantes de riñón de cadáver, con funcionamiento de uno durante pocos días.

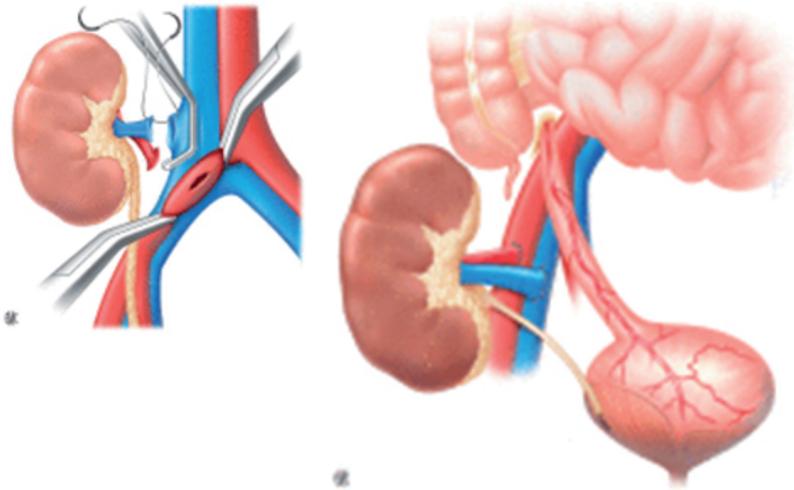
Después de una amplia experiencia en trasplantes, Voronoy llegó a la conclusión de que “el rechazo es un suceso inmunológico” y demuestra que “aparece relacionado con los anticuerpos después del trasplante experimental”.



*Trasplante renal. Técnica de Voronoy. 1.933*

La aventura de los trasplantes se paraliza unos años por la II Guerra Mundial y aunque se reinicia en 1.945, es en la década de los 50 cuando se producen avances de interés. Los estudios inmunológicos han progresado en el conocimiento del rechazo. A mayor identidad, comprobada, en diversos estudios, entre familiares, menor posibilidad de rechazo.

Rene Küss en 1.951, en París, describe una nueva y definitiva técnica del trasplante renal. Coloca el órgano, en posición retroperitoneal, en fosa iliaca, anastomosando los vasos renales a la arteria y vena iliacas y el uréter a vejiga.



*Trasplante renal. Técnica de R. Küss*

En la capital francesa, en Navidad 1.952, un joven, a consecuencia de una caída, sufre una grave rotura renal con importante hemorragia, que precisa extraerle el riñón, para salvarle la vida, momentáneamente. Se comprueba que era el único riñón que tenía, por ausencia congénita del otro. La madre, conocedora de la grave situación y de la nula posibilidad de supervivencia, insiste en la decisión de donarle uno de sus riñones. Los cirujanos Vaysse y

---

Oeconomos, acceden y realizan el primer trasplante de donante vivo de la historia. El paciente se recupera y el riñón funciona perfectamente durante los días siguientes. Bruscamente, a los 21 días deja de funcionar y el paciente fallece días después. Este éxito inicial convence a los equipos de trasplante de que la posibilidad de evitar el rechazo habría que buscarla entre gemelos idénticos.

En 1.954, por fin un éxito total, en Boston (EE UU). En el Hospital Brigham, el equipo de Joseph Murray (cirujano plástico integrado posteriormente en el equipo de trasplante) y John Merrill (nefrólogo) trasplantan el riñón entre dos hermanos gemelos, idénticos. La evolución posterior es totalmente satisfactoria, funcionando el riñón perfectamente, sin producirse ningún tipo de rechazo. Hacen una vida normal durante muchos años. Murray siguió dedicado durante unos años al trasplante renal, investigando, junto a Edward Donall Thomas (hematólogo, pionero en el trasplante de médula ósea), sobre la utilidad de las radiaciones ionizantes y la azatioprina, para controlar el posible rechazo. Ambos recibirían el Premio Nobel en 1990.

Este primer caso de éxito entre gemelos, confirmaba totalmente la indispensable identidad genética para lograr el éxito, e irá seguido de diversos trasplantes, realizados en las mismas condiciones, tanto en EE. UU. como en Europa.

A la vez distintos equipos de investigadores profundizan en el estudio del rechazo, el problema inmunológico, recibiendo por sus hallazgos, el Premio Nobel, Peter Medawar de Inglaterra en 1.960, y años después, en 1980, Jean Dausset de Francia, George D. Snell de EE UU y B. Benacerraf de Venezuela, recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, también compartido, por el descubrimiento del sistema HLA, decisivo para conocer los problemas del rechazo en el trasplante de órganos.

En la década de los 60, dos hechos muy importantes van a impulsar los trasplantes. Por una parte el invento del riñón ar-

tificial, por W. Kolff, (científico alemán emigrado a EE. UU.) permitiendo la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal y con ello aumentando los pacientes trasplantables y por otro el reconocimiento científico y establecimiento legal, del coma irreversible y muerte cerebral, por neurofisiólogos, Mallaret y Goulon, que describen el “coma sobrepasado”, estado clínico del que “no se regresa”. La lectura de los trazados del electroencefalograma, que muestran “silencio cerebral” proporcionará documento diagnóstico objetivo de la detención de la actividad eléctrica cerebral, permitiendo la extracción de órganos del cadáver con latido cardíaco, lo cual aumenta los posibles donantes.

Los primeros casos reseñados de extracción con latido cardíaco datan de 1.963 y 1.964 por Guy Alexander, en Bruselas y 1.964 por Jean Hamburger en París. Algunos de estos riñones funcionarán perfectamente durante años.

Los tratamientos antirrechazo cada vez más eficaces, han sido numerosos. Desde la Irradiación, iniciada en 1.958 en el Hospital Brigham de Boston, a los corticoides, 6-mercaptopurina, azatioprina... La utilización de esta última, a partir de 1.962, marca otro hito en la historia del trasplante renal y asociada a los corticoides se logran las mayores supervivencias, de más de un año, con riñones de cadáver. Durante cerca de 20 años será el fármaco inmunosupresor de elección.

Otro gran avance en esta década lo supuso la introducción de la tipificación del tejido para la selección de los receptores y donantes por Hamburger en 1.962; el reconocimiento de la prueba cruzada o el cross-matching positivo entre el suero del receptor y células del donante para predecir el rechazo en 1.966 por Kissmeyer-Nielsen. Y finalmente el descubrimiento del sistema de tipaje e histocompatibilidad a partir de los leucocitos (HLA) en 1.967 por Dausset.

---

La perfusión del riñón para trasplante, a través de la arteria, mejora las condiciones del órgano. Se utilizan líquidos de perfusión a 4°C, de diferente composición: Ringer lactato, glucosa isotónica, solución salina, Rheomacrodex, manitol...con adición de procaína y heparina, para evitar el vasoespasmo y la trombosis. En esas condiciones, con el riñón enfriado, la tolerancia del tiempo de isquemia es mejor y la recuperación, en la reperfusión y eliminación de orina, más rápida.

Collins intenta mejorar el mantenimiento evitando la pérdida de iones intracelulares con soluciones ricas en magnesio y potasio. Con esta solución consiguen conservaciones de más de 20 horas, con perfecto funcionamiento de los riñones de perro trasplantados. Otros procedimientos utilizados se han basado en la perfusión de distintos líquidos (sangre completa, diluida y soluciones de variada composición, oxigenada). Folkert O. Belzer perfecciona el procedimiento, inventando una máquina de perfusión pulsátil, perfundiendo con plasma oxigenado, añadiendo distintos compuestos: manitol, K+, Mg+, dexametasona, insulina,...Publica en 1.967 la preservación, durante 24-72 horas, de riñones de perros. Con este prolongado periodo de conservación el riñón de cadáver puede trasladarse a la distancia precisa para realizar el trasplante al paciente de un hospital lejano.

Rene Küss, cirujano del trasplante renal, autor de la técnica quirúrgica habitualmente utilizada en el mundo entero (1951), escribía: “El trasplante renal elegido a primeros de siglo como banco de prueba de los trasplantes de órganos, demuestra la total pertinencia de esta elección. El trasplante renal ha permitido por primera vez en la historia, burlando el rigor de las leyes biológicas que rigen la evolución de las especies, hacer vivir a un individuo gracias a un órgano extraído de otro”.

“El trasplante renal ha abierto las vías a los otros trasplantes indispensables para la vida, y todos ellos participan en un acontecimiento que parece un milagro, pero que plantea aún hoy y en el futuro los numerosos problemas de su inserción en la sociedad”.

## ■ ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) cada día es más frecuente y supone una gran carga para el sistema nacional de salud. Se considera al trasplante renal como el tratamiento renal sustitutivo de elección en la mayoría de los pacientes que la presentan.

En comparación con la diálisis, el trasplante de riñón se asocia con: mejor calidad de vida, menor riesgo de muerte, menos restricciones en la dieta y menor costo del tratamiento. A pesar de ello, en la actualidad no es la terapia más empleada, lo que sugiere que deben de existir algunos inconvenientes que impiden el hecho de que el trasplante reemplace a los tratamientos dialíticos. Incluso en países del primer mundo, la insuficiencia de los recursos médicos dificulta su realización. Pero, sin duda, el factor más decisivo a la hora de restringir los porcentajes de trasplante renal es la escasez de órganos donados. Estos problemas tienen soluciones que involucran un amplio rango de actuaciones profesionales, gubernamentales, políticas y sobre todo sociales. Es la sociedad bien informada, y concienciada de sus necesidades, la que a través de un acto solidario, la donación de órganos, puede dar solución al problema.

### **Donante cadáver**

En España, todos los ciudadanos son considerados donantes a no ser que expresen lo contrario. La regulación al respecto está recogida en el Real Decreto 1.723/2.012: “las personas presumiblemente sanas que falleciesen en accidente o como consecuencia ulterior de éste se considerarán, asimismo, como donantes, si no consta oposición expresa del fallecido”. Esta norma es conocida como “consentimiento presunto”, significa que todos los ciudadanos son donantes por defecto.

En la práctica, una vez que el equipo médico certifica la muerte del paciente, se consulta con los familiares sobre la voluntad del donante para que expresen la decisión final sobre la donación. En España, en el año 2.021, seis Comunidades Autónomas superan los 50 donantes por millón de población (pmp): Cantabria (72,4), Navarra (62,1), Murcia (52,3), Asturias (51,5), País Vasco (50,7) y Comunidad Valenciana (50,3). Galicia alcanza los 41,6%, cifra ligeramente superior a la media nacional, que es de 40,2%. El efecto negativo de la pandemia continua, aunque recuperándose, la donación está lejos de la cifra record alcanzada en el 2.019, 49 pmp. España mantiene su liderazgo mundial en materia de donación y trasplantes, desde hace treinta años.



*La ONT registra en el 2.021, en España, un total de 2.950 trasplantes renales, (9% más que en el año 2.020) de ellos 323 de donantes vivos, (25% más que el pasado año). En Galicia el número de trasplantes renales en el 2.021 fue de 140 entre La Coruña y Santiago (100 en el CHUAC y 40 en el CHUS).*

Varios países europeos (Holanda, Francia, Portugal, Bélgica, Noruega, Austria, Croacia y República Checa) se han sumado en los últimos años a una normativa similar a la española. La ONT, como Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud nos proporciona los datos de donación, a nivel mundial. Según esta información, en 2.020 Alemania registró 10.9

donantes pmp. Reino Unido 18,4, Italia 21,5, Francia 23,2 y la Unión Europea en su conjunto 18,4. España duplicó esta cifra el pasado año: 37,4 pmp.

A pesar de aumentar constantemente la realización de todos los trasplantes de órganos, el número de pacientes en lista de espera es cada vez mayor. Según los datos del Registro Mundial, a 31 de diciembre de 2018, los pacientes en lista de espera en Europa, para trasplante, se elevan a 59.841, lo que supone un 5% más que el año anterior. Según esos mismos datos, cada día fallecieron 10 pacientes a la espera de un trasplante. Las necesidades superan las posibilidades en todos los trasplantes.

¿Cómo se explica esta situación? Refiriéndonos específicamente al trasplante renal, a la lista de espera se incorporan cada vez más pacientes que antes eran excluidos. Se trasplantan riñones a pacientes de más de 70 años, también con alteraciones congénitas de aparato urinario (extrofia vesical o vejiga neurógena) o patologías múltiples, con fracaso funcional de otros órganos subsidiarios de trasplante multiorgánico (riñón-hígado, riñón-páncreas, riñón-corazón-páncreas...). Por otra parte, los pacientes trasplantados, al cabo de los años pueden estar de nuevo con insuficiencia renal y precisar de un segundo, tercero o cuarto trasplante.

El número de donantes por traumatismo craneo-encefálico a consecuencia de accidente de tráfico ha caído drásticamente en los últimos años en España, gracias a las nuevas normas de circulación, pasando de ser el 43 % en 1.992, 20% en el 2.000 a ser el 4,5 % en 2.020.

Ello ha conllevado la necesidad de aumentar los donantes cadáver por otras vías, siendo la más importante la de los donantes con criterios expandidos (DCE): edad avanzada, más de 70 años, antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus, anticuerpos positivos para el virus de la hepatitis C, etc. y donantes en asistolia.

Mientras que el concepto de muerte del donante cadáver con latido cardíaco, el criterio es neurológico, de muerte cerebral, en los donantes en asistolia, sin latido cardíaco, los criterios de muerte son cardiovasculares, establecidos por los cardiólogos y /o intensivistas. Son donantes con parada cardíaca irreversible, que se produce dentro o fuera del hospital, precisando la actuación de los Servicios de Urgencias. La utilización de estos riñones ha incrementado los programas de trasplante más de un 25%.

#### TRASPLANTES RENALES. DATOS COMPLETOS 2.021 .ONT

CC.AA.	2017	2018	2019	2020	2021
Andalucía	603	609	575	417	480
Aragón	85	77	88	55	63
Asturias	72	77	84	82	76
Baleares	70	80	83	72	66
Canarias	123	156	152	148	143
Cantabria	44	45	48	63	64
Castilla La Mancha	97	82	120	45	76
Castilla León	106	148	147	99	129
Cataluña	780	773	882	678	744
C. Valencia	335	323	299	235	274
Extremadura	54	69	39	43	40
Galicia	160	170	176	141	140
La Rioja	20	21	16	11	7
Madrid	404	420	426	359	379
Murcia	93	82	86	69	85
Navarra	45	38	33	33	35
País Vasco	178	143	169	152	149
Total del Estado	3.269	3.313	3.423	2.702	2.950
Transplante donante vivo	332	293	335	259	323

Actualmente se utilizan dos técnicas para la extracción de órganos de donantes en asistolia controlada: la extracción super-rápida, en la se enfrían rápidamente los órganos mediante la infusión de líquido de preservación durante la extracción; y la perfusión regional normotérmica, procedimiento concebido en nuestro país, que permite la reperfusión de los órganos con sangre oxigenada a temperatura corporal antes de su extracción. Este sistema de perfusión, regenera el tejido dañado, reduce la urgencia de la extracción y permite evaluar la viabilidad de los órganos antes del trasplante. En ella se emplea un sistema de circulación extracorpórea de la sangre mediante un dispositivo oxigenador de membrana.

El estudio que ahora presentan la red de trasplantes española, la ONT y la Fundación IMAS permite concluir, por primera vez, que la perfusión regional normotérmica mejora los resultados del trasplante renal de donantes en asistolia controlada en comparación con la extracción súper rápida.

También se utilizan otros riñones marginales o subóptimos que antes no se trasplantaban. Algunos grupos indican trasplante doble cuando el donante es añoso o los riñones presentan un porcentaje de esclerosis glomerular superior al 15%. Incluso riñones con lesiones traumáticas que pueden ser reparados previamente.

Esta política de los DCE permite trasplantar a más receptores y de mayor edad, pero los receptores más jóvenes lo tienen difícil para trasplantarse de forma temprana con un donante cadáver.

España es el país con la lista de espera para el trasplante renal más baja del mundo. A pesar de realizar unos 3.000 al año, 4.500 pacientes están esperando un órgano.

Para paliar esta situación la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), las organizaciones autonómicas y los centros hospitalarios,

---

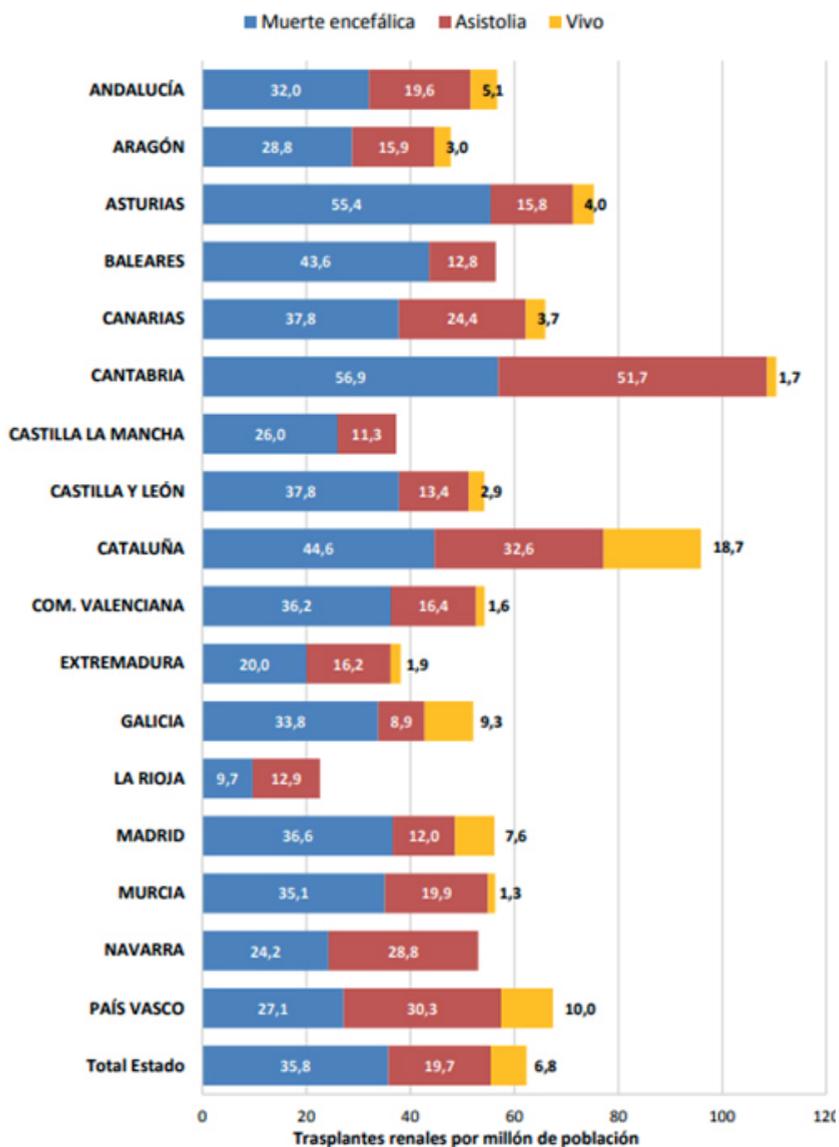
de forma individualizada, han apostado desde hace años, por la promoción de donantes vivos.

### **Donante vivo**

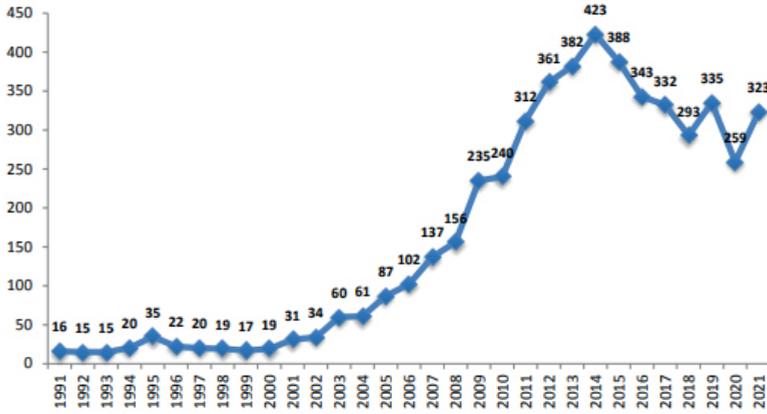
El trasplante renal de donante vivo (TRDV) es la opción terapéutica con las mejores expectativas de supervivencia para el injerto y para el paciente con insuficiencia renal, independientemente de la relación genética existente entre el donante y receptor. La supervivencia del injerto renal a los 5 años es del 91.1% para los receptores de donante vivo frente al 80.9% para los de donante fallecido. La supervivencia del paciente a los 5 años es del 96.5 % con injerto de donante vivo, frente al 89 % con injerto de donante cadáver.

La menor incidencia de rechazo agudo (RA) y de necrosis tubular aguda (NTA) en el pos-trasplante inmediato condiciona la mejor supervivencia del injerto. El RA viene condicionado, esencialmente, por el mayor grado de identidad y la NTA está en relación con la reducción del tiempo de isquemia fría.

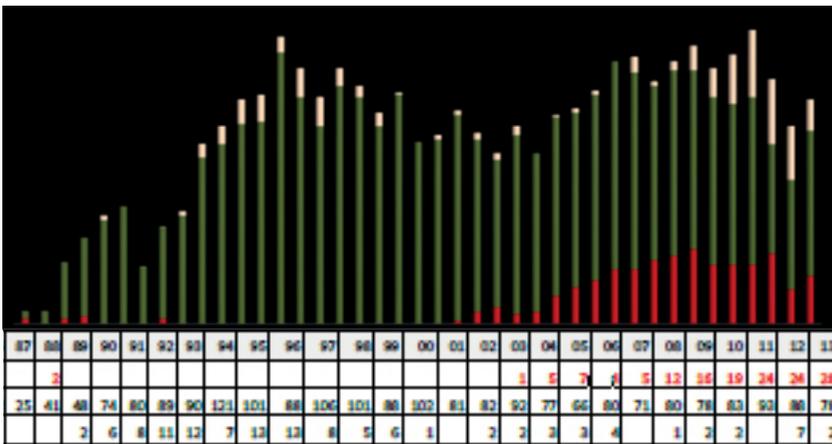
Los candidatos a donación renal de vivo deben cumplir ciertos requisitos: mayoría de edad legal, estado de salud excelente, conformidad para la donación tras recibir información adecuada sobre los riesgos y beneficios de esta y ausencia de coerción o de compensación económica.



*Trasplantes Renales por CCAA y tipo de donante pmp. 2.021. ONT*



Evolución Trasplante Renal de Donante Vivo. España 1991-2021



Trasplante Renal CHUAC. Procedencia injertos: Vivo M. Cerebral Asistolia

<b>Probabilidad de supervivencia del injerto en donante vivo y cadáver. Log Rank=6.155; p= 0.013</b>			
	<b>1º año</b>	<b>3º año</b>	<b>5º año</b>
<b>Donante vivo</b>	93.8%	92.7%	<b>91.1%</b>
<b>Donante cadáver</b>	88.0%	84.4%	<b>80.9%</b>

<b>Probabilidad de supervivencia del paciente en donante vivo y cadáver. Log Rank=11.515; p=0.001</b>			
	<b>1º año</b>	<b>3º año</b>	<b>5º año</b>
<b>Donante vivo</b>	100%	97.8%	<b>96.5%</b>
<b>Donante cadáver</b>	94.9%	92.0%	<b>89.0%</b>

*Trasplante Renal CHUAC. Supervivencia*

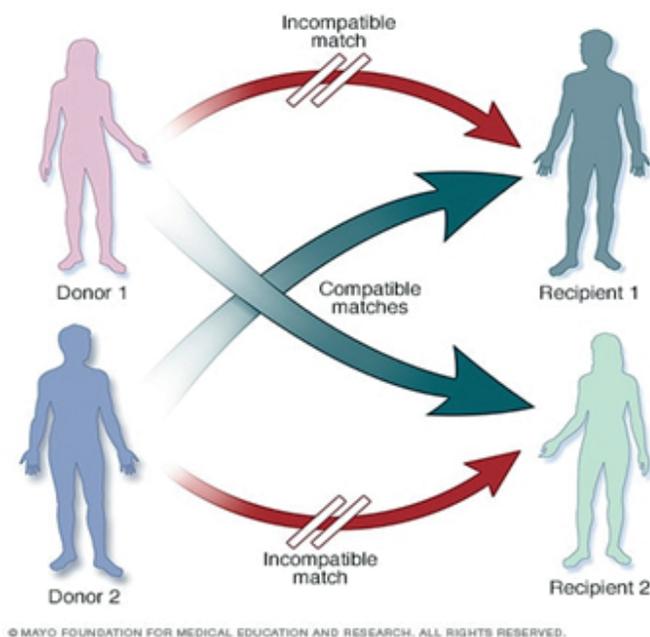
La donación se califica como Directa, en la que entre el donante y receptor existen vínculos afectivos, que pueden ser: Genéticamente relacionados (entre padres, hijos, hermanos...) o no relacionados (matrimonios, parejas, padres adoptivos...). Finalmente otro grupo serían no familiares, sino amistades.

La donación es calificada como Indirecta, cuando no existen vínculos afectivos entre donante y receptor. Comprende el donante altruista, que cede uno de sus riñones a la sociedad, a través de la Organización Nacional de Trasplante y es esta la que selecciona el más idóneo.

El donante en el trasplante cruzado se produce cuando no hay compatibilidad entre donante y receptor. Ello hace que se busque otra pareja en condiciones similares y se haga el trasplante intercambiando donantes entre ambas o múltiples parejas. Finalmente otra posibilidad es el intercambio con la lista de donante cadáver. Al no existir compatibilidad con el receptor, el órgano donado se trasplanta en el receptor más compatible y apropiado, en lista de

---

espera de riñón de cadáver, A cambio, el receptor inicial tiene prioridad absoluta para recibir el primer riñón compatible de cadáver, que se genere.



La donación de vivo, en Europa, está encabezada por Holanda con 31 pmp, que representa entre el 20 y el 45% del total de donantes. Los Países Nórdicos 13-20 pmp y el Reino Unido 16 pmp. Otros países que han promocionado con éxito esta donación, han sido: Australia (35 pmp) y Canadá (12 pmp). España tras el impulso de una década, en la que pasamos de 1,4 a 9,1 pmp en 2014, hemos bajado a 6,8 en el 2021. En Galicia, en el año 2020 hemos estado en 13,4 pmp y en 2021 bajamos a 9,3 pmp, lógicamente en relación con la pandemia.

Entre las posibles explicaciones del descenso de actividad se encuentra la coincidencia en el tiempo con un aumento en el número de donantes renales fallecidos, tanto por muerte encefálica como

por asistolia controlada, que podría haber generado una falsa impresión de ausencia de necesidad del TRDV. Además, la disponibilidad de un mayor número de riñones para trasplante habría supuesto un incremento en la carga de trabajo de los profesionales que pudiera enlentecer los procesos de donación en vida. Sin embargo, existe una importantísima variabilidad en la actividad entre centros y comunidades autónomas, no explicada por el volumen de trasplante procedente de otros tipos de donante.

Iniciativas basadas en la información, con acciones de formación dirigidas a profesionales, desarrollo de protocolos de actuación y guías de práctica clínica, puesta en marcha de los programas de donación cruzada y altruista y del registro de donante vivo son medidas aplicadas para incrementar la actividad de este tipo de trasplante.

El análisis de esta evolución por un grupo de trabajo, formado por nefrólogos voluntarios, dio como resultado la elaboración de una serie de recomendaciones, que resumimos en tres apartados:

1. Se deben crear materiales informativos actualizados, consensuados y adaptados a las condiciones del donante, para facilitar la comprensión de la información. Esta información deberá ser facilitada por un equipo de, al menos, dos profesionales.
2. En los centros trasplantadores siempre deberá existir la figura del responsable de todo el programa de donación de vivo. Dicho profesional contará con personal de apoyo para coordinar las exploraciones complementarias, visitas de especialistas y trámites administrativos.
3. Debe establecerse un mecanismo para facilitar la disponibilidad de quirófano cuando hay un procedimiento de donante vivo. Esta disponibilidad puede materializarse en días fijos, con horario específico.

---

La donación de vivo presenta numerosas ventajas y algún inconveniente. De todos ellos deben ser informados el donante y receptor. Entre las ventajas más importantes, cabría citar a las siguientes:

1. Ausencia de muerte cerebral y fenómenos intrínsecos a la misma. La muerte cerebral es un proceso que genera numerosos trastornos que pueden acarrear daños en el injerto.
2. El estudio del potencial donante vivo se puede hacer tomándose todo el tiempo que se considere necesario para asegurar su total viabilidad.
3. El tiempo de isquemia fría es mucho menor en el donante vivo que en el donante cadáver. En donante vivo la media es de 1.5 horas y en donante cadáver de 18 horas.
4. El donante vivo puede ofrecer en ocasiones una muy buena compatibilidad HLA entre donante y receptor como es en el caso de hermanos idénticos, siendo también muy adecuada la que existe entre padres-hijos y hermanos haploidénticos.
5. Posibilidad de trasplante anticipado. Dicho concepto se refiere al trasplante que se realiza sin mediar tratamiento sustitutivo previo con diálisis. Es, posiblemente, el factor más importante como ventaja de la donación de vivo.
6. La donación de vivo ha sido relacionada clásicamente como factor que aumenta la autoestima del donante y le proporciona claras ventajas de tipo psicológico- Las relaciones de amor, cariño o amistad, entre donante y receptor, antes lógicamente buenas, tienden a mejorar y ser excelentes. No podía ser de otra forma.

Entre los factores negativos, aunque en muy bajo porcentaje, reseñamos las siguientes:

1. El donante tiene un riesgo de mortalidad de aproximadamente 1/3.500
2. El riesgo de morbilidad grave es cercano al 2%. La principal morbilidad será de causa respiratoria, seguida de sangrados quirúrgicos, dolor local, infecciones de herida quirúrgica, y del tracto urinario. También se han descrito laceraciones esplénicas y trombosis venosas profundas que pueden ocasionar un tromboembolismo pulmonar. Actualmente con las mejoras de la técnica, mediante laparoscopia, estas complicaciones se han reducido ostensiblemente.
3. El donante se expone a vivir con un solo riñón el resto de su vida. En las estadísticas, a nivel mundial, el donante vivo de riñón, podrá seguir haciendo una vida totalmente normal, siendo la supervivencia igual a la población sana con dos riñones, aunque el riesgo de ERC es algo superior. Hemos de tener en cuenta que en general, los donantes de riñón, son personas sanas que se cuidan más que la población general. Aunque ello no debe ocasionarle ningún problema, el riñón residual está expuesto a traumatismos, tumores, etc.

El estudio inmunológico del donante vivo, comprende, además del grupo sanguíneo ABO, el tipaje HLA, la determinación de anticuerpos antilinfocitarios y la prueba cruzada. En caso de haber varios candidatos, es preferible realizar en primer lugar el tipaje HLA y una vez descartados los menos compatibles se procederá con el resto del estudio inmunológico.

Cuando existe más de un donante potencial y alguno de ellos es hermano del receptor, el tipaje HLA es especialmente importante, puesto que la mejor opción sería el hermano HLA-idéntico. De no haber ningún hermano HLA-idéntico (o más de uno) deberán tenerse en cuenta también otros factores como la edad, parentesco y grado de motivación.

---

En general se prefiere a los donantes no demasiado jóvenes (mayores de 30 años) o demasiado ancianos (menores de 65 años). Cuando el trasplante es entre cónyuges, los resultados de supervivencia son similares a los de los donantes genéticamente relacionados (excepto en el caso de los hermanos HLA-idénticos) por lo que debe dárseles la misma consideración que a los padres o hermanos.

Otro aspecto esencial es el estudio de imagen de los riñones. Actualmente la técnica de preferencia es la angioTC, en combinación con radiografía abdomen, que permite, en una sola exploración, estudiar la morfología de los riñones, arterias y venas y finalmente la vía excretora.

## ■ ASPECTOS QUIRÚRGICOS

### **Nefrectomía Abierta versus Laparoscópica en donante vivo**

La clásica cirugía abierta que implicaba una incisión con resección costal, intercostal o subcostal de 15 cm de longitud ha sido totalmente desplazada de los programas de donante vivo. Actualmente sólo vienen realizándose nefrectomías que se realicen mediante mini-lumbotomía o mediante laparoscopia

El desarrollo reciente de la cirugía mínimamente invasiva potenció el desarrollo de la nefrectomía laparoscópica en el donante vivo a partir de la comunicación por Ratner, en el John Hopkins Medical Center de Baltimore en 1.995 de la primera nefrectomía por esa técnica, en un donante vivo.

Estas nuevas técnicas de nefrectomía ofrecen menor morbilidad. Menos sangrado, menos analgesia y menos tiempo de hospitalización, con rápida recuperación y precoz incorporación al trabajo habitual, sin embargo los tiempos de isquemia caliente son cla-

ramente más largos, lo que puede condicionar un deterioro de la función inicial del riñón trasplantado.

Esta circunstancia ha dado lugar a controversias entre los defensores de la cirugía abierta y laparoscópica y ha sido motivo de estudios experimentales y análisis estadísticos comparativos de los resultados de la experiencia de distintos grupos.

Los estudios experimentales han contribuido a aclarar la importancia del síndrome isquemia reperfusión al que está sometido el riñón durante su extracción y posterior revascularización: El flujo sanguíneo renal (FSR) muestra una reducción significativa en el grupo de cirugía laparoscópica frente al de cirugía abierta. Esta reducción del FSR es más acusada inicialmente, en los primeros minutos, recuperándose gradualmente durante la primera hora.

El flujo sanguíneo renal tras la reperfusión del injerto trasplantado refleja el grado de este síndrome: cuanto mayor es el flujo renal menor es el síndrome de isquemia reperfusión y mejor es la función renal. La severidad de este síndrome condiciona la incidencia de NTA.

Los posibles factores involucrados en este síndrome y sus consecuencias, serían los tiempos de isquemia caliente, los efectos hemodinámicos que el neumoperitoneo ejerce sobre el riñón, el posible vasoespasmo de la arteria renal en relación con la disección y como es lógico el grado de experiencia y dominio de la técnica.

El análisis comparativo de la evolución funcional del injerto demostró que existían diferencias significativas durante la primera semana post-trasplante entre el grupo de cirugía abierta y laparoscópica, a favor de la primera, recuperándose posteriormente pasados varios días.

Los resultados comunicados por grupos de amplia experiencia, comparando la función de los riñones extraídos por las dos técnicas, no muestran diferencias a corto, días- semanas, o largo tiempo, meses-años.

---

## Trasplante renal. Cirugía Abierta versus Cirugía Robótica

El Trasplante Renal (TR) mediante cirugía abierta se considera el tratamiento “gold standard” para la enfermedad renal terminal, aumentando la supervivencia global y ofreciendo una mejor calidad de vida con respecto a la diálisis en estos pacientes.

La técnica habitual consiste en el bordaje retroperitoneal, a través de incisión en fosa iliaca, de los vasos, arteria y vena iliaca externa, realizando primero la anastomosis en término lateral de la vena renal a la iliaca externa y de la misma forma la anastomosis arterial. Es fácil mantener el riñón enfriado mediante irrigación con suero frío, si se prolonga este tiempo por tener que anastomosar de más de una arteria. El uréter puede implantarse de forma extravesical, en la cara anterolateral de esta, tipo Lich-Gregoire (nuestra preferencia) o siguiendo una técnica transvesical.

Tras la primera experiencia en anastomosis vascular robótica en TR descrita por Boggi en 2.011, la técnica ganó popularidad y fue estandarizada posteriormente por Menon en 2.014. En cuanto a la experiencia europea en el TR asistido por robot, y en particular la española, los primeros casos han sido realizados en la Fundación Puigvert seguido por el Hospital Clínico y Bellvitge de Barcelona.

El TR robótico se considera una alternativa menos invasiva que la técnica abierta y con las ventajas que aporta un procedimiento asistido por robot, como son: ampliación de imágenes hasta 12 X con visión en 3D, utilización de instrumentos articulados con siete grados de movimiento, eliminación del temblor en los instrumentos, una curva de aprendizaje relativamente rápida para cirujanos con experiencia en laparoscopia.

Se han publicado estudios sobre TR asistido por robot que muestran resultados comparables con los datos de la literatu-

ra con cirugía abierta en términos de resultados quirúrgicos y funcionales. Se ha sugerido que el trasplante robótico puede disminuir la tasa de complicaciones, (menos linfocitos e infecciones de lecho y herida quirúrgica), disminuir la estancia hospitalaria, disminuir el dolor postoperatorio y mejorar los resultados estéticos.

Las indicaciones del TR asistido por robot se están ampliando y definiendo posibles ventajas en casos seleccionados, como son los receptores obesos y los realizados a partir de injertos con vasos múltiples.

En cuanto a los aspectos técnicos, se recomienda el empleo de un acceso mediante Gel-POINT® para la inserción del riñón y de granizado de hielo durante el procedimiento y generalmente se coloca a través de una incisión periumbilical o una incisión de Pfannenstiel de 6-8 cm.

Las anastomosis vasculares y uréter se realizan siguiendo las normas de la cirugía abierta adaptada a las peculiaridades del robot. El sistema de enfriamiento durante el tiempo quirúrgico, más prolongado que en cirugía abierta, no está aún bien conseguido. Por otra parte el manejo de arterias con placas de aterosclerosis, frecuentes en estos pacientes, también plantea dificultades no bien resueltas, al no poder identificar situación precisa, por imposibilidad de tacto. La aplicación de la reconstrucción 3D asociada a la tecnología de realidad aumentada con imágenes obtenidas mediante TAC vascular podría superar este problema ampliando así la indicación de trasplantes robóticos en este tipo de pacientes.

Como en todos los procedimientos, se justifica una curva de aprendizaje para alcanzar resultados quirúrgicos y funcionales seguros y satisfactorios. La curva de aprendizaje oscila entre 20 y 40 casos, dependiendo del grado de experiencia del cirujano.

---

Los costes quirúrgicos siguen representando una barrera para la difusión de trasplante robótico y provocan que algunos centros limiten el número de procedimientos realizados cada año. Este problema pronto será menos importante cuando se codifiquen las indicaciones apropiadas y rentables para esta técnica y con el abaratamiento de robot y material que puede suponer la aparición en el mercado de nuevos sistemas robóticos.

### **Factores de riesgo del trasplante renal**

La mortalidad cardiovascular en el paciente con TR está incrementada (3-4 veces) con respecto a la población general. Esto se debe a la confluencia de múltiples factores de riesgo pre-TR y post-TR, en el marco del tratamiento inmunosupresor, que condicionan progresión de la ateromatosis y desarrollo de alteraciones cardíacas.

Otros factores indicadores de salud (inactividad física, sobrepeso, etc.) contribuyan a una menor supervivencia del paciente. La enfermedad cardiovascular pre-TR, el tiempo en diálisis, una historia previa de cáncer o diabetes mellitus y la disfunción del injerto renal constituyen factores de riesgo de eventos cardíacos. El control riguroso de las cifras tensionales, así como los controles analíticos periódicos de la función renal, creatinina y proteinuria, colesterol y glucemia, ayudan a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Asimismo, la mortalidad de origen infeccioso (20-30%) ha aumentado en el contexto de una población de donantes y receptores más envejecida que recibe una potente inmunosupresión.

La transmisión de las neoplasias en el proceso de la donación es extremadamente baja y ocurre en menos de un 1% de todos los trasplantes de órgano sólido.

Si estamos evaluando a un potencial candidato a trasplante y nos cuenta que tiene historia de cáncer se debe realizar un análisis en profundidad de la neoplasia que tuvo y de otras que pudiera desarrollar. Se debe establecer el pronóstico de dicha neoplasia y establecer un periodo de demora, variable según el tipo de tumor, antes de su inclusión en lista de espera.

Así aunque el riesgo de desarrollar un cáncer en general en la población trasplantada es aproximadamente 10 veces superior al de la población general, hay diferentes tumores que tienen una especial relevancia en cuanto a su incidencia en la población trasplantada como serían el Sarcoma de Kaposi y los carcinomas cutáneos no melanoma.

El cáncer renal como tumor de órgano sólido, es 15 veces más frecuente que en la población general. Teniendo en cuenta que estos pacientes están siendo bien controlados, mediante analítica y ecografía, el tumor renal es con frecuencia diagnosticado precozmente, aumentando la posibilidad de realizar cirugía conservadora.

Dentro de los factores que condicionan esta mayor incidencia está la medicación inmunosupresora, tanto por sus propiedades inmunosupresoras como por sus efectos secundarios, que jugaría un papel importante en que los tumores tengan diferente perfil si suceden en un paciente trasplantado o no, así como proporcionar un perfil más agresivo. La patología neoplásica en el paciente trasplantado no solo supone una de las mayores causas de mortalidad sino de empeoramiento de la calidad de vida, por lo que el conocimiento del proceso neoplásico y el establecimiento de estrategias de prevención y terapéuticas son cruciales para la mejora de la supervivencia de paciente e injerto, así como proporcionarían una mejora de la calidad de vida de nuestros pacientes.

---

Las principales causas de pérdida de los injertos son la disfunción crónica del injerto (DCI) y la muerte del paciente con injerto funcionante.

La introducción de los nuevos y potentes inmunosupresores ha permitido una excelente tasa de supervivencia de los injertos en el primer año, pero existe controversia a más largo plazo. Los Registros de Estados Unidos y Europa muestran tasas de fallo del injerto relativamente estables después del primer año, desde finales de la década de 1980. Estudios monocéntricos y multicéntricos más recientes muestran que la supervivencia de los injertos y la tasa de pérdida de función renal han mejorado notoriamente durante el periodo 1.995-2.005. Esto se debe, al empleo de modernos y eficaces fármacos que han propiciado un menor número de rechazos y una mejoría en la función del injerto renal. Parece razonable utilizar regímenes inmunosupresores de baja toxicidad renal, algo no siempre factible.

El rechazo agudo constituye un factor de riesgo de primera magnitud, especialmente si coexiste con otros factores no inmunológicos como la función renal retrasada (FRR), proteinuria o la edad avanzada del donante. A mayor número de rechazos y severidad de los mismos, peor supervivencia del injerto.

El seguimiento estrecho de la función renal y la cuantificación de la proteinuria constituyen herramientas clínicas muy útiles para predecir la supervivencia del injerto y del paciente. Es recomendable monitorizar estrechamente la posible recurrencia de la enfermedad renal primaria.

Al año del trasplante más del 90% de los receptores no necesita diálisis y presentan una buena calidad de vida.

## ■ EVOLUCIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

La mejoría de los resultados del trasplante renal, al menos a corto y medio plazo, se sustenta en dos pilares: el desarrollo de nuevos inmunosupresores y el control de las infecciones, mediante un diagnóstico precoz y nuevas opciones de tratamiento.

### **Inmunosupresión de mantenimiento**

Durante varias décadas, desde el inicio de los años 60 hasta mediados de los 80 del pasado Siglo XX, la base de la supresión de mantenimiento fue la combinación de esteroides y azatioprina, con incidencia del rechazo del 80%. La llegada de los inhibidores de la calcineurina (ICN), la ciclosporina y después el tacrolimus, redujo el rechazo agudo a una incidencia por debajo del 25%. A finales de la década de los 90 se introdujeron los derivados del ácido micofenólico (AMF), inicialmente el micofenolato mofetil y posteriormente el micofenolato sódico, fármacos con efectos antiproliferativos, que asociados a esteroides e ICN redujeron la incidencia de rechazo agudo por debajo del 10-15% (en función del riesgo inmunológico) y permitieron la expansión del TR y de otros tipos de trasplante de órgano sólido.

A día de hoy más del 90% de los pacientes reciben inmunosupresión basada en esteroides, tacrolimus y micofenolato, con reducción del rechazo del 10-15%, aunque los resultados a 10 años no son diferentes cuando se emplea ciclosporina en lugar de tacrolimus.

Por la misma época se comercializó el primer inhibidor de mTOR (ImTOR), la rapamicina (sirolimus), a la que siguió años

después el everolimus. Los ImTOR tienen efectos antiinfecciosos (en especial sobre el citomegalovirus) y antitumorales, sin embargo su perfil de efectos adversos, sin ser graves, si son difíciles de aceptar por los pacientes (aftas, diarrea, edema, etc.) por lo que su uso se ha mantenido relativamente bajo, algo que parece estar cambiando con un uso más racional.

Inmunosupresión	Periodo	Incidencia rechazo agudo
Prednisona+azatioprina	1962-1983	70-80%
Prednisona+CsA (Sandimmun®)	1983-1993	50-55%
Prednisona+CsA microemulsión (Neoral®)	1993-	30-35%
Prednisona+TAC+micofenolato	1994-	<15%
Prednisona+TAC+ImTOR	1999-	<15%

CsA: ciclosporina. TAC: tacrolimus. ImTOR: inhibidor de mTOR (sirolimus, everolimus)

El belatacept es un novedoso agente que bloquea la vía de coestimulación fundamental para la activación de las células T. Se administra por vía IV (mensualmente, en fase de mantenimiento), asociado a esteroides y derivados del AMF (Ácido micofenólico). Con este esquema la incidencia de rechazo agudo es dos o tres veces superior (en los ensayos clínicos no se utilizó inducción) respecto a las pautas que incluyen ICN, pero los resultados de supervivencia del injerto a medio y largo plazo son similares, con una mejor función renal, al evitar el efecto nefrotóxico crónico de los ICN.

## Terapias de inducción

Cuando hablamos de terapias de inducción nos referimos al empleo de agentes que se emplean en el periodo peritrasplante, de forma acotada en el tiempo, para potenciar el nivel de inmunosupresión en trasplantes de alto riesgo inmunológico, o bien para retrasar unos días el empleo de ICN (por su toxicidad renal) en caso de trasplan-

tes con alto riesgo de retraso en la función inicial del injerto, por ejemplo en caso de donantes añosos o cuando el tiempo de isquemia fría es prolongado. En el primer supuesto se emplean agentes antilinfocitarios depleccionantes, que pueden ser policlonales, como la timoglobulina de conejo, o bien con el monoclonal alemtuzumab dirigido al receptor linfocitario CD52, aunque la experiencia con este es más limitada. En el segundo escenario el agente de elección es el basiliximab, un anticuerpo monoclonal no depleccionante frente al receptor linfocitario de la IL-2, CD25, bien tolerado y de empleo frecuente, dado el perfil añooso del donante actual.

El papel de las terapias de inducción, a pesar de su uso casi rutinario (más del 75% de los pacientes la reciben), es controvertido y su empleo está basado en un nivel de evidencia bajo. Es posible que en un futuro próximo dispongamos de nuevos monoclonales más eficaces o incluso la combinación de varios agentes para actuar sobre diferentes receptores linfocitarios, según el perfil del paciente.

### **Retirada de esteroides**

Es, desde hace años, uno de los aspectos más controvertidos de la inmunosupresión. La doctrina actual es que, excepto en pacientes de alto riesgo inmunológico, la retirada de esteroides dentro del primer mes es segura, sobre todo en pacientes que recibieron terapias de inducción. Además reduce la incidencia de necrosis avascular y cataratas, sin afectar al riesgo diabetes postrasplante. La retirada tardía se desaconseja, por el riesgo de rechazo (agudo y crónico), aunque otros estudios recomiendan como más segura la retirada tardía (a partir de los 18 meses del trasplante). En caso de retirada se debe de monitorizar la función renal con frecuencia e investigar la aparición de anticuerpos anti-HLA donantes específicos circulantes (ADE). En la actualidad, con variaciones intercentros, el 70-80% de los pacientes continúan recibiendo esteroides, en general prednisona 5 mg/24h.

---

## Desensibilización

Consiste en modular la respuesta inmune, extrayendo anticuerpos circulantes mediante técnicas de aféresis (recambios plasmáticos o inmunoadsorción), todo ello combinado con fármacos que reducen la producción de anticuerpos, como el rituximab o la inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Con estos procedimientos se puede reducir el nivel de anticuerpos por debajo de un umbral predeterminado, nivel que cada centro define, en el que se asume que el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos es bajo y manejable.

La desensibilización (DS) es especialmente útil en caso de donante vivo (un tercio de las parejas donante-receptor son incompatibles en ABO y/o HLA) pues permite que, una vez alcanzada, y antes de que la respuesta inmune rebote, proceder al trasplante, algo muy difícil de lograr con el trasplante de donante cadáver. Es una buena alternativa a la donación renal cruzada. El riesgo inmunológico es significativamente más alto en el trasplante HLA incompatible (HLAi) que en el ABO incompatible (ABOi).

## Inducción de tolerancia

Es sin duda el gran objetivo y se define como la falta de respuesta inmune, específica, frente al donante, sin necesidad de inmunosupresión. Aunque se han hecho algunos avances, los protocolos de inducción de tolerancia no están exentos de riesgo, son complejos y, en consecuencia, no son fáciles de implementar clínicamente.

La utilización de terapia inmunosupresora basada en células T reguladoras (Tregs), que inducen tolerancia del aloinjerto, podría ser una de las vías, habiéndose alcanzado buenos resultados en modelos animales y en algunos ensayos clínicos. Las células Tregs solo representan el 5-10% de las células T CD4+ por lo que es difícil obtener una célula dirigida frente a un antígeno específico, aunque es posible la manipulación in vitro para facilitar el proceso.

La principal fuente es el timo. Las células Tregs pueden actuar de forma directa, impidiendo el reconocimiento de un aloantígeno, o por mecanismos indirectos.

Otra opción de conseguir tolerancia, en general parcial, es a través de la inducción de quimerismo entre células el donante y el receptor, a través de la infusión de células madre, enriquecidas con células CD34+. En caso de un trasplante de un hermano idéntico es posible alcanzarla en un 80% y, en consecuencia, reducir el nivel de inmunosupresión. Esta y otras vías están en fase de desarrollo clínico.

## ■ TRATAMIENTO DEL RECHAZO

### Nuevas opciones

Históricamente el tratamiento del rechazo agudo celular han sido los pulsos de esteroide, pues son eficaces en el 80% de los casos, son fáciles de administrar, bien tolerados y muy económicos. Durante la década de los 80 del siglo pasado, los casos de rechazo resistentes a esteroides, fueron tratados con timoglobulina (ATG) o sus variantes policlonales, o bien con el monoclonal OKT3 dirigido al receptor linfocitario CD3. Era un fármaco muy eficaz, con muchos efectos adversos, agudos (sobre infecciones) y a largo plazo (neoplasias) y acabó siendo retirado, al desarrollarse nuevas opciones terapéuticas menos agresivas.

La base del tratamiento del rechazo humoral es la combinación de plasmaféresis, IgIV y rituximab, aunque el papel de este último es controvertido. En caso de rechazo humoral refractario se han comenzado a utilizar el eculizumab y, con menos experiencia, un monoclonal inhibidor de C1 que inhibe la activación del complemento es su fase inicial.

---

Un nuevo fármaco, el tocilizumab, útil en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos, pero también en el rechazo crónico mediado por anticuerpos, un tipo de rechazo frente al que han fracasado la mayoría de estrategias terapéuticas. En un monoclonal frente al receptor de la interleuquina 6, citoquina que parece tener un papel clave en la generación de ADE y, en consecuencia, sobre el rechazo humoral crónico, que suele expresarse clínicamente como una vasculopatía y glomerulopatía de trasplante, con proteinuria y deterioro rápido de la función renal. Con tocilizumab se han conseguido supervivencias del paciente e injerto del 91% y 80% respectivamente, al 6º año. Es bien tolerado y con pocos efectos adversos.

En conjunto, los avances en la inmunosupresión, sobre todo los fármacos dirigidos frente a células B, están siendo la gran revolución de los últimos años, facilitando el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, la desensibilización de pacientes sensibilizados frente a potenciales donantes y, en consecuencia facilitando el acceso al trasplante de pacientes que difícilmente serían candidatos. También mejoran la supervivencia de los pacientes e injertos una vez realizado el trasplante.

De la experiencia creciente en el trasplante renal se están también comenzando a beneficiarse los pacientes en lista de espera para otros trasplantes de órgano sólido, sobre todo corazón y pulmón misión casi imposible si están muy HLA sensibilizados.

### **Inmunosupresión del donante vivo**

No existe un protocolo de inmunosupresión específico para el trasplante de donante vivo, pero teniendo en cuenta la compatibilidad inmunológica, la edad, el mínimo daño isquémico y la ausencia de patología nefrológica en el donante, deberá diseñarse un régimen inmunosupresor que permita optimizar al máximo la función renal.

El régimen más frecuentemente utilizado en España combina tacrolimus, mofetil-micofenolato/micofenolato sódico, prednisona y basiliximab. El tratamiento se suele iniciar tres días antes del trasplante (tacrolimus y ácido micofenólico). Los corticosteroides deberían retirarse antes de finalizar el primer año, aunque no existe una estrategia más efectiva que otra.

En los pacientes que no sean de alto riesgo inmunológico se aconseja utilizar un esquema inmunosupresor cuádruple con un inhibidor de la calcineurina, ácido micofenólico, prednisona e inducción con anticuerpos anti-CD25.

En receptores de riñón de hermano HLA-idéntico se puede prescindir de los corticosteroides de forma rápida (una semana) y retirar gradualmente el inhibidor de la calcineurina a partir de los seis meses del trasplante.

La inmunosupresión puede iniciarse de forma anticipada al receptor ya que existe una fecha conocida y programada de trasplante. Generalmente suele ser de tres a siete días antes del mismo. El receptor estará, pues, inmunológicamente mejor adecuado para recibir el injerto del donante.

Existe numerosa literatura, que certifica que los mejores resultados que ofrece la donación de vivo y el trasplante en general se producen cuando el receptor ha pasado menos de doce meses en tratamiento sustitutivo con diálisis. A partir de aquí disminuye de forma significativa la supervivencia del paciente y del injerto, especialmente en pacientes diabéticos.



## ■ XENOTRASPLANTE RENAL

El xenotrasplante, según la OMS, consiste en el trasplante de células, tejidos u órganos entre especies filogenéticamente diferentes.

El éxito del homotrasplante o alotrasplante, con órgano de donante cadáver o donante vivo de nuestra misma especie, como procedimiento terapéutico, ha representado uno de los más importantes avances de la medicina y por la misma razón, secundariamente, ha creado otro problema: no existen órganos suficientes para cubrir las necesidades de los pacientes que precisan un órgano para vivir. La demanda de órganos es muy superior a la disponibilidad actualmente existente.

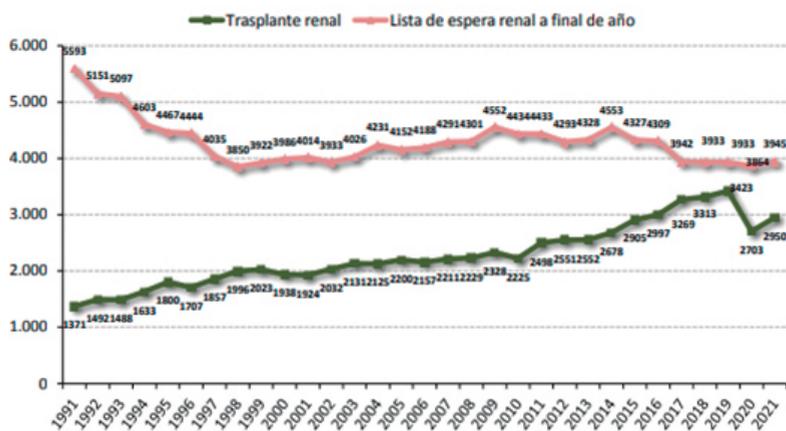
El proyecto europeo EUDONORGAN, liderado por la Universidad de Barcelona, indicaba que en 2.017 había más de 87.000 personas esperando un trasplante en Europa, para los cuales solamente había 10.500 donantes anuales disponibles. La falta de donantes conduce a tasas de mortalidad elevadas de personas en

lista de espera, con porcentajes variables, del 10-30 % según el órgano a trasplantar.

En España, anualmente se trasplantan unos 3.000 pacientes de riñón, y hay una lista de espera de más de 4.000. En Galicia se trasplantaron en 2.021, 140 (52 pmp) y hay en lista de espera 345 (129 pmp).

En EE.UU. en enero de 2.019 estaban más de 113.000 pacientes en lista de espera para trasplante, mientras en 2.018 se habían realizado 36.528 trasplantes. Más de 6.000 pacientes mueren cada año antes de recibir un órgano.

En China hay más de 300.000 pacientes en espera de trasplante, pero cada año se realizan unos 16.000 trasplantes de órganos. A nivel mundial, según la OMS, se efectúan unos 130.000 trasplantes de órgano cada año y, aun así, se estima que solo se cubre el 10% de las necesidades.



*Trasplante Renal y Lista de Espera en España desde 1.991 hasta 2.021*

---

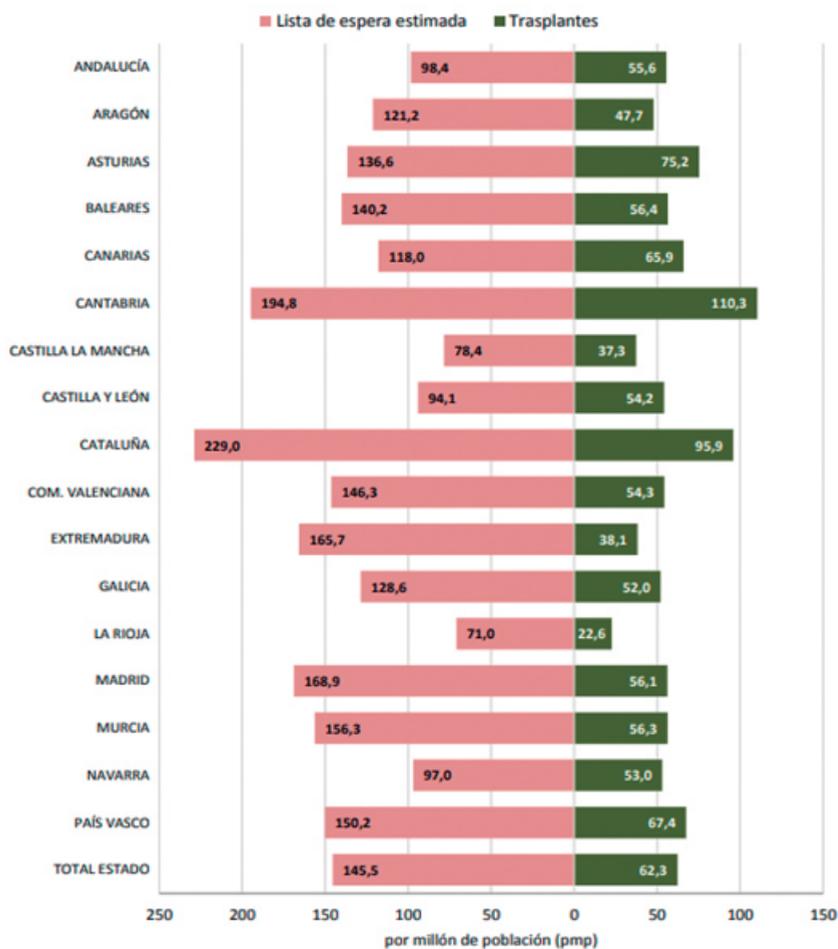
La idea de utilizar órganos de otras especies animales, el llamado heterotrasplante o xenotrasplante podría ser la solución de este problema. Esta idea no es nueva. La primera descripción documentada fue en 1.667 por Jean Baptiste Denis. Este transfundió sangre de un cordero a un joven aquejado de una fiebre alta (¿?). En 1.906 M. Jaboulay injertó el riñón de un cerdo en el codo izquierdo de una mujer urémica en fase terminal. Se describe funcionamiento inicial con cese de la diuresis al tercer día. Ese mismo año Jaboulay repite la experiencia en una mujer en estado séptico, con fístula lumbar de origen real. Utiliza en este caso un riñón de cabra, con fracaso inmediato.

Posteriormente, en 1.910 K. Unger extirpó en bloque ambos riñones de un macaco, anastomosando los vasos renales a los vasos femorales de la paciente. Esta experiencia, al igual que la de Schonstadt, tres años después, utilizando también riñón de mono terminan en fracaso.

En la década de los 60, con unos conocimientos científicos avanzados, de la tolerancia y el rechazo, y distintos protocolos para tratarlos, Remtsma y Starzl, antes de que se dispusiera de la diálisis, utilizan riñones de chimpancé y babuino respectivamente, en enfermos con insuficiencia renal.

Los receptores fueron tratados con un protocolo de inmunosupresión que incluía azatioprina, actinomicina C, corticoides e irradiación local. La mayoría de los xenoinjertos funcionaron precozmente, disminuyendo la urea y creatinina, como muestra de la buena función. La supervivencia de los injertos osciló entre varios días y nueve meses en un caso de trasplante de riñón de chimpancé.

Actividad de donación y trasplante renal. España 2021



*Pacientes trasplantados y en lista de espera renal estimada por millón de población, según CCAA del programa de trasplante renal. España 2.021*

---

Distintas barreras han de vencerse para plantearnos la posibilidad de incorporar el xenotrasplante a nuestro arsenal terapéutico. Esas barreras son de dos tipos: No inmunológicas, como las debidas a la anatomía y fisiología del injerto o a la posible transmisión de enfermedades infecciosas, zoonosis. Inmunológicas, debido a la discordancia entre ambas especies. Finalmente quedan aspectos éticos y legales por resolver.

## ■ BARRERAS NO INMUNOLÓGICAS

### **Anatómicas y Fisiológicas**

La anatomía del riñón porcino es muy parecida a la del humano. En nuestra experiencia, no es muy fácil distinguirlos, ya que a diferencia del riñón de babuino, que es redondeado, el de cerdo tiene la misma forma de habichuela que el nuestro y el tamaño tampoco es muy diferente.

Los datos de que disponemos, obtenidos en las experiencias en primates no humanos, sugieren que el funcionamiento de los órganos trasplantados podrían ser muy diferentes. Por ello la barrera fisiológica o compatibilidad metabólica, dependen del órgano que se trasplante. El riñón y el corazón, probablemente pueden funcionar correctamente en humanos, al menos temporalmente. Sin embargo en el caso del hígado es difícil predecir hasta qué punto los xenoinjertos podrán funcionar correctamente en humanos dada la complejidad de la función hepática.

El xenotrasplante renal es el que mejor se adapta funcionalmente, manteniendo de forma adecuada el balance de líquidos, la bioquímica plasmática, los niveles de creatinina, el nitrógeno ureico y

los electrolitos en niveles similares, con él. Asimismo mantienen la homeostasis y el equilibrio ácido-base. Existe por otra parte una ligera tendencia a la hiperpotasemia, hipofosfatemia e hipoalbuminemia, sin albuminuria. También se ha asociado con persistente anemia, en el receptor, por la incapacidad de la eritropoyetina del cerdo para mantener una correcta eritropoyesis en los primates.

Dado que es posible detectar la producción de eritropoyetina de cerdo por parte de los riñones trasplantados, aunque la misma no se incrementa por la anemia, el problema parece radicar en la incapacidad del riñón de cerdo para detectar dicha situación. Esta incompatibilidad de la eritropoyetina del cerdo, no tiene porqué impedir la aplicación clínica del xenotrasplante de cerdo, ya que es posible sustituirla por la recombinante humana. Ello ilustra la dificultad que pueden tener los mecanismos reguladores hormonales de una especie para funcionar con órganos de otra especie diferente.

### **Zoonosis**

Representa cualquier enfermedad infecciosa, de bacterias o virus, que se ha transmitido de un animal a humano. La necesidad de utilizar tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del órgano, más potente si se trata de un xenotrasplante, aumenta más el riesgo de infecciones oportunistas. Además la posibilidad de que por medio del xenoinjerto se introduzca en el receptor un nuevo agente patógeno, cruzando la barrera interespecie, y que a partir de este pueda extenderse a la población general, es motivo de gran preocupación. Es conocida como xenozoonosis.

No parece probable que la xenozoonosis bacteriana, fúngica o parasitaria, causadas por patógenos de la especie, impliquen un riesgo especial para el receptor del xenoinjerto y menos para la salud pública.

## Fuente de órganos para humanos: cerdo y babuino

	<b>Cerdo</b>	<b>Babuino</b>
Disponibilidad	Ilimitada	Limitada
Potencial de reproducción	Buena	Pobre
Madurez sexual	4-8 meses	3-5 años
Duración del embarazo (días)	114 ± 2	173 - 193
Número de crías	5-12	1-2
Crecimiento	Rápido (tamaño de un humano adulto en 6 meses) <sup>b</sup>	Lento (9 años en alcanzar el tamaño máximo)
Tamaño de órganos adultos	Adecuado	Inadecuado <sup>a</sup>
Costos de mantenimiento	Significativamente más bajo	Alto
Similitudes anatómicas con los humanos	Moderadamente cercanos	Cercanos
Similitudes fisiológicas con los humanos	Moderadamente cercanos	Cercanos
Relación del sistema inmune con los humanos	Lejano	Cercano
Conocimiento en la tipificación de tejidos	Considerable	Limitada
Necesidad de compatibilidad del tipo sanguíneo con los humanos	Probablemente innecesaria	Importante
Experiencia con ingeniería genética	Considerable	Ninguna
Riesgo de zoonosis	Bajo	Alto
Capacidad de producir animales Libres de Patógenos	Sí	No

La obtención de animales mediante cesárea y su mantenimiento en áreas cerradas y aisladas, en las que se selecciona de forma prospectiva únicamente aquellos que son negativos para todos los patógenos conocidos, permite reducir al mínimo las infecciones que estos animales pueden padecer. La utilización de estos animales, conocidos como “libres de gérmenes específicos” (LGE) para el xenotrasplante, minimizaría el riesgo de transmisión de infecciones.

La posibilidad de producir cerdos LGE es otra de las ventajas de esta especie animal como potencial fuente de órganos, ya que es prácticamente imposible obtener primates no humanos en estas condiciones.

Con la producción de animales LGE el riesgo de xenozoosis quedaría limitado a aquellas causadas por virus, que pueden ser transmitidos verticalmente de madres a hijos, particularmente los virus endógenos. Estos virus se han integrado en el genoma del huésped durante la evolución de los mamíferos y pudiendo no ser patógenos para el huésped, estos retrovirus pueden infectar a otras especies.

Todas las especies vivas poseen retrovirus en su genoma, llamados en el caso del cerdo retrovirus endógeno porcino (PERV). En 1.997 se demostró *in vitro*, que los PERV podían transfectar linfocitos humanos, mantenidos en cultivos celulares. Esto ocasionó importantes dudas y retrasos en el progreso del xenotrasplante y obligó a la FDA (Food and Drug Administration) a suspender diferentes ensayos clínicos, favoreciendo que los protocolos de investigación en xenotrasplante se enriquecieran con medidas de seguridad, que prevengan de riesgo de zoonosis en los ensayos preclínicos.

Tras el potencial peligro, pronto se comprobó que no se detectaba la transmisión de estos retrovirus PERV *in vivo* en experimentos en los que los órganos de cerdos permanecían varios meses dentro del cuerpo de PNH.

---

En 1.999 Paridis publica en Science los resultados del seguimiento, a largo plazo de más de 160 pacientes, que habían mantenido el contacto con tejidos vivos de porcinos y en ningún caso se pudo demostrar infección por retrovirus.

Más recientemente, en el 2.015, un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard, conseguía modificar 62 regiones del genoma del cerdo en células de esta especie mediante la tecnología CRISPR, una técnica con el fin de inactivar los retrovirus endógenos (PERV). A partir de estas células fetales clonaron embriones, y de los 37 lechones nacidos, ninguno mostró rastro del virus PERV.

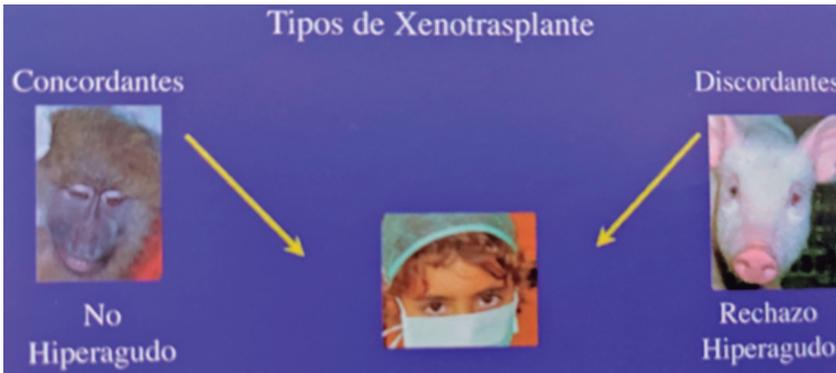
La tecnología CRISPR, método para la edición del genoma, conocido como “las tijeras genéticas” permite modificar el ADN de animales, plantas y microorganismos con una precisión extremadamente alta. Por el desarrollo de esta tecnología, las investigadoras Emmanuelle Charpentier, francesa, y Jennifer A. Doudna, estadounidense, recibieron el Premio Nobel de Química en el 2.020

En la actualidad, en base a las investigaciones y descubrimientos comentados, se considera que el riesgo de transmisión de infecciones, de distinto tipo, es muy bajo y no debería impedir el xenotrasplante clínico.

## ■ BARRERA INMUNOLÓGICA

En 1.970 Roy Calne investigó sobre el xenotrasplante entre distintas especies filogénicas, utilizando transfusiones cruzadas entre humanos y primates. Concluyó diferenciando los xenotrasplantes en concordantes y discordantes, dependiendo de si los órganos trasplantados entre dos especies distintas eran rechazados de forma

hiperaguda, es decir de forma inmediata después del trasplante, o no. En los modelos discordantes la presencia antes del trasplante, de anticuerpos naturales o preformados en el receptor, contra el donante, provoca un rechazo hiperagudo (RHA). Por el contrario, en los modelos concordantes, los anticuerpos se generan tras la exposición a los antígenos del xenoinjerto, produciéndose el rechazo varios días después del trasplante.



Los primates humanos y no humanos pertenecen al mismo orden zoológico, no presentando anticuerpos preformados entre sí, por lo que el trasplante de órganos entre ambas especies no comporta el RHA de los injertos. Además las similitudes anatómicas entre ambas especies, hacen que los primates no humanos sea la fuente de órganos más lógica para los humanos. Sin embargo, el uso de estas especies próximas a nosotros comporta muchas dificultades. Son animales que se reproducen lenta e ineficazmente en cautividad. Algunas están en peligro de extinción y pueden ser el origen de graves infecciones para los humanos, zoonosis : VIH, ébola, herpes, viruela, hepatitis.... Su proximidad a nosotros hace que sean éticamente inaceptable su utilización como fuente de órganos para el trasplante.

El cerdo cumple algunas condiciones ideales para ser el donante de órganos. Es domesticado, se reproduce en camadas numerosas, es fácil de alimentar y crece rápidamente. Algunos órganos, es-

---

pecialmente el riñón, también el corazón, comparten similitudes anatómicas y funcionales fisiológicas con los humanos. Finalmente los productos del cerdo son de consumo habitual y solamente nos produce beneficios, habiendo sido utilizados tejidos (válvulas cardíacas) y hormonas (insulina) con fines terapéuticos.

Por todas esas razones no produce rechazo ético la utilización de sus órganos. Sin embargo la enorme distancia filogenética que nos separa se asocia con importantes barreras inmunológicas entre ambas especies, que hacían impensables los trasplantes entre ambas especies hasta hace unos años.

## **El Rechazo**

La principal barrera inmunológica para poder trasplantar órganos de cerdo en humanos es la existencia, en estos últimos, de anticuerpos preformados o naturales previamente al trasplante. Aunque la respuesta inmunitaria habitual se caracteriza por la producción de anticuerpos tras la exposición a un antígeno extraño al individuo, algunos anticuerpos, los naturales o preformados, se producen sin que aparentemente esta estimulación tenga lugar. Un ejemplo de anticuerpos naturales son los responsables de la incompatibilidad entre los grupos sanguíneos. Por esa razón, por pertenecer a especies filogenéticamente distintas, los órganos de cerdo no modificado, al trasplantarlos en humanos o en primates no humanos superiores (xenotrasplante discordante) se produce una respuesta inmune inmediata conocida como rechazo hiperagudo (RHA). Esta se ha definido como la destrucción del injerto en menos de 24 horas, sin embargo, generalmente sucede en la primera hora.

Algo más tardío, y en general menos intenso, puede aparecer el rechazo agudo humoral, por lo que puede ser tratable y reversible. El rechazo celular agudo, que aparece días o meses después del trasplante, es infrecuente, posiblemente porque el rechazo humoral es más precoz y evita que el celular pueda expresarse.

En los primeros xenotrasplantes renales, se detectó albuminuria de forma habitual, presumiblemente en relación con glomerulopatía de trasplante, como expresión histológica de rechazo crónico mediado por anticuerpos. En la actualidad es infrecuente, debido las modificaciones genéticas de los riñones y la mejoría de la inmunosupresión.

### **Estrategias para evitar el Rechazo**

Se han diseñado distintas estrategias para intentar evitar el RHA: Una forma es disminuir el nivel de xenoanticuerpo mediante el intercambio plasmático (plasmaféresis), o la adsorción inespecífica de anticuerpos con columnas que contienen anticuerpos policlonales anti-IgG. Estos métodos han probado su efectividad para eliminar los anticuerpos, aunque lo hacen solo de forma transitoria, ya que reaparecen tan pronto se suspende el tratamiento. Más que prevenir el RHA, lo retrasan. Los injertos se pierden al recuperarse los niveles de anticuerpos.

Desde el punto de vista inmunológico, en los últimos años se realizan grandes progresos. En la década de 1.990, se identificó el azúcar alfa-1,3-galactosa en la superficie de las células porcinas como el principal desencadenante del sistema inmunitario humano. En 1.992 se produjo el primer cerdo transgénico que expresaba el factor hDAF (human decay-accelerating factor), al que siguieron, ya en la primera década de 2.000, los trasplantes con cerdos transgénicos que no expresaban el xenoantígeno Galactosa-alfa1-3 galactosa (GAL), con lo que la investigación sobre xenotrasplante recibió un notable impulso.

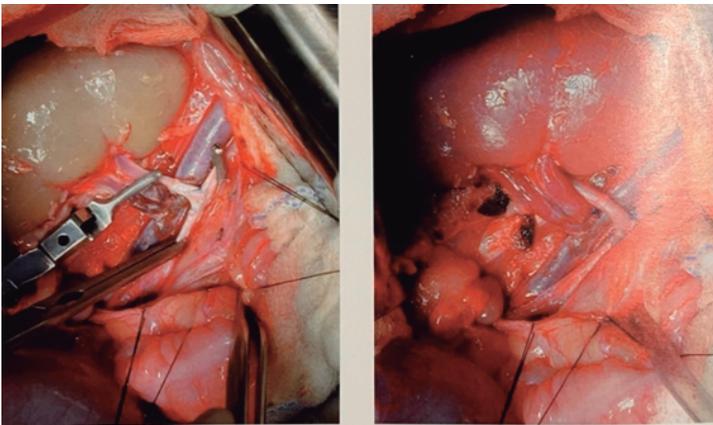
En las experiencias de los primeros años del 2000, con trasplantes de riñón de cerdo transgénico hDAF-babuino, no se ha producido RHA, sin embargo en el trasplante de corazón, se observó en bajo porcentaje de casos.

En el CHUAC desarrollamos un programa de xenotrasplante renal, en el periodo 2.000-2.003, tiempo en el que realizamos 20 xeno-

---

trasplantes renales de cerdo transgénico hDAF a babuino. Todos los receptores recibieron GAS en el período pre y postrasplante. El GAS consiste en una polisina que lleva ensamblado el azúcar Galactosa alfa 1-3 galactosa, que constituye la diana contra la que dirigen los principales anticuerpos naturales antiporcinos en humanos y primates no humanos (PNH).

Adicionalmente se administró inmunosupresión basada inducción con ciclofosfamida, y mantenimiento con esteroides, ciclosporina y micofenolato, aunque también se utilizaron otros fármacos como el basiliximab (anti CD25) en inducción y el FTY-20 o el everolimus en mantenimiento. La supervivencia de los xenoinjertos osciló entre 1 y 31 días (mediana 7 días). ). 9 injertos se perdieron precozmente, 3 por causas técnicas (sangrado o trombosis) y 6 por causas inmunológicas (microangiopatía trombótica y rechazo agudo humoral) lo que llevó a la eutanasia del animal. En los 11 restantes (55%) el injerto funcionó entre 8 y 31 días, siendo la causa de la pérdida: el rechazo agudo humoral (9 casos), uropatía obstructiva (1 caso) y enfermedad por citomegalovirus en un tercero. No se comprobaron alteraciones propias de rechazo hiperagudo.



*Xenotrasplante Renal cerdo transgénico-babuino. CHUAC 2.000.*

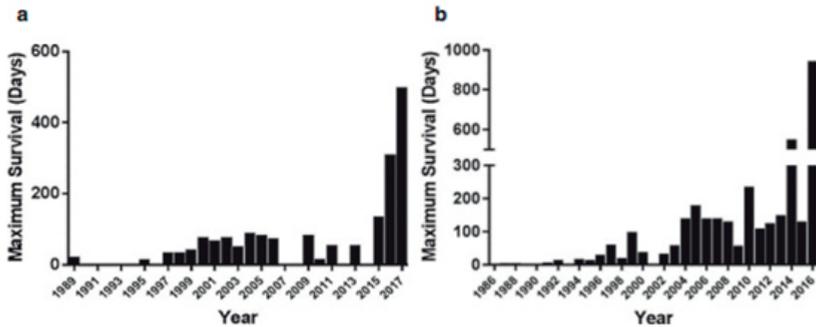
El interés por el xenotrasplante comenzó a decaer unos años después, en relación con el escaso avance de los modelos preclínicos, la necesidad de disponer de grupos de investigación multidisciplinarios y amplia financiación, solo al alcance de grandes instituciones y, sobre todo, por el temor a la transmisión de retrovirus porcinos y otras zoonosis.

### Resurgir del Xenotrasplante

Durante los últimos años ha habido un creciente resurgir en el interés por el xenotrasplante, mejorando la supervivencia del injerto en los ensayos preclínicos, con respecto a los controles históricos (máximo 136 días con el xeno trasplante renal y 365 el corazón heterotópico, en 2015), en los resultados de diferentes modelos, con supervivencias del injerto renal superiores a 400 días y en el caso del cardíaco heterotópico más de 900 días. Ello se ha basado en una combinación de factores. En primer lugar los avances de la ingeniería genética, en segundo lugar la introducción de nuevos agentes inmunosupresores y en tercer lugar un mejor entendimiento de la respuesta inflamatoria.



Aristizabal A. M. *Cirugía Española*. 2017.



*Supervivencia después del trasplante de órgano de cerdo en primates no humano: a) Xenotrasplante renal funcional. Supervivencia desde 23 días en 1989 a más de 1 año en 2017. b) Xenotrasplante cardíaco heterotópico. Supervivencia desde menos de 8 horas en 1986 a más de 900 días en 2016. Cooper D.C. Xenotransplantation. 2020*

El estudio del genoma e introducción de la tecnología CRISPR para editarlo, han revolucionado la capacidad obtener cerdos modificados genéticamente, lo que permite obtener órganos que son menos inmunogénicos, con la intención de evitar el rechazo hiperagudo, y con una fisiología más compatible con la de los humanos. En la actualidad hay más de 40 tipos de cerdos modificados genéticamente, algunos con hasta 10 modificaciones, y siguen en estudio preclínico nuevas variantes. Por supuesto es importante que esa manipulación no ponga en riesgo la salud de los animales. No se ha objetivado transmisión de retrovirus porcinos (PERV), en ningún modelo clínico o preclínico.

La inmunosupresión es otro aspecto básico para el éxito del xenotrasplante. En general hay acuerdo en considerar que el nivel de inmunosupresión tiene que ser superior al del alotrasplante. Se mantiene la necesidad de administrar niveles muy elevados de inmunosupresión (por ejemplo: esteroides, tacrolimus, micofenolato, timoglobulina y belatacet) que podrían ser clínicamente difíciles de asumir, lo que obliga a buscar soluciones alternativas

y así se está investigando la posibilidad de desarrollar xenotolerancia a través de diferentes vías, entre ellas la inducción de quimerismo en células hematopoyéticas o el trasplante de timo-riñón porcino.

El otro aspecto importante para mejorar la supervivencia del xenotrasplante renal es actuar sobre la inflamación que precede a la activación de la coagulación. Se ha demostrado, en babuinos, con diversos modelos, el papel de la hormona tiroidea (triiodotironina, T3) como marcador de inflamación.

Después del xenotrasplante se produce una rápida caída de los niveles de la hormona. Un nivel persistentemente bajo suele indicar un estado inflamatorio, que puede ser corregido mediante la administración de T3 y así evitar la activación de la coagulación que a su vez produce activación endotelial a nivel de la microcirculación, con aparición de microangiopatía trombótica (MAT) y sus secuelas: isquemia e infarto, que comprometen la viabilidad del la injerto.

Se ha visto también que el incremento en el nivel de inmunosupresión es más eficaz que el tratamiento anticoagulante o antiagregante, que es general ineficaz.

Un último enfoque del problema consiste en desarrollar cerdos, a través de manipulación genética, que expresen a nivel endotelial proteínas reguladoras de la coagulación, por ejemplo la trombo-modulina o la proteína C, con la intención de crear un ambiente antitrombótico local y reducir el riesgo de MAT.

Las investigaciones de todas las modificaciones genéticas que es necesario incluir y de las drogas o medicamentos que se pueden usar para reducir ese rechazo siguen siendo el principal caballo de batalla en el campo de los xenotrasplantes.

---

## Cerdos genéticamente modificados para el xenotrasplante

*Regulación del complemento por medio de la expresión de un gen regulador del complemento humano*

CD46 (proteína cofactor de membrana)

CD55 (factor acelerador de la degradación)

CD59 (protectina)

Deleción o supresión de antígenos Gal o noGal

Expresión del gen de la H-transferasa humana (expresión del antígeno del grupo sanguíneo O)

Endobetagalactosidasa C (reducción de la expresión del antígeno Gal)

Inactivación del gen de la  $\alpha$ 1,3-galactosiltransferasa (GTKO)

Inactivación del gen del ácido N-acetilneuramínocitidina monofosfato (NeuGcKo)

Inactivación del gen del  $\beta$ 1,4 N-acetilglucosaminiltransferasa

Expresión del gen de la N-glucosaminiltransferasa III (GnT-III)

Expresión del receptor 1 de factor de necrosis tumoral  $\alpha$

Supresión de la respuesta inmune celular por la expresión o regulación de genes

CIITA-DN (supresión del CMH de clase II lo que resulta en supresión de los antígenos leucocitarios de clase II) Supresión del CMH de clase I

HLA-E/microglobulina humana-  $\beta$ 2 (inhibición de las células natural killer humanas y la citotoxicidad por macrófagos)

Ligandos FAS humanos (CD95L)

CTLA4-Ig porcino (antígeno 4 del linfocito T citotóxico o CD152)

Expresión o deleción de genes anticoagulantes o antiinflamatorios

Deficiencia del factor de von Willebrand (mutación natural)

Inhibidor humano del factor tisular (TFPI)

Trombomodulina humana

Receptor humano endotelial de proteína C (EPCR)

*Expresión de genes anticoagulantes, antiinflamatorios y antiapoptosis*

A20 humano (factor de necrosis tumoral  $\alpha$  inductor de proteína 3)

Hemooxigenasa-1 humana (HO-1)

CD47 humano (interacción especie-específica con SIRP  $\alpha$  inhibiendo la fagocitosis)

Supresión del gen del receptor porcino de asialoglicoproteína 1 (AS-GR1-KOO) (disminución de la fagocitosis de plaquetas)

Proteína humana reguladora de señal- $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) (Disminución de la fagocitosis plaquetaria por autorreconocimiento)

*Prevención de la activación de retrovirus endógenos porcinos (PERV) PERV siRNA*

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad.

Cooper D.K, Expert Rev Clin Immunol. 11:2015

## ■ ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El xenotrasplante de órganos representa para la humanidad un gran paso hacia delante y este debe ser dado con gran prudencia. La ciencia debe haber hecho un recorrido que aun no ha finalizado, aunque en los últimos años la investigación con los trasplantes de órganos de cerdos transgénicos nos ha alumbrado el camino a recorrer.

---

En un principio el problema más importante era la elección del animal donante. Fueron excluidos los primates no humanos, animales próximos a nosotros filogenéticamente, por considerarlo éticamente inaceptable, como también por el alto riesgo de transmisión de infecciones o zoonosis. El cerdo sin embargo es bien aceptado. Si se pueden criar y modificar, para mejorar sus características, para la alimentación, es lógico que no se planteen problemas éticos si se utiliza para salvar o mejorar la vida de los pacientes. En encuestas publicadas de pacientes y público en general, el grado de aceptación oscila entre el 50 y 70 %.

Para legitimar esas manipulaciones genéticas es obligado en primer lugar que sean imprescindibles para mejorar la calidad de vida del animal o de sus productos, sean con fines alimenticios o para mejorar la salud. Fabricación de insulina, válvulas cardíacas u órganos para trasplantar.

Es aceptado por todo el mundo civilizado, y así se indica en Derechos de los Animales, bajo los auspicios de la UNESCO, que ningún animal debe ser sometido a abuso o crueldad, debiendo evitarles el sufrimiento innecesario. En caso de que algunas medidas aplicadas sea motivo de dolor, los animales deben ser sedados o anestesiados. Si el sufrimiento es persistente e irreparable, debe ser sacrificado.

Está claro que para iniciar los ensayos clínicos en humanos es necesario obtener unos resultados convincentes en los estudios preclínicos, en cuanto a eficacia, seguridad y una supervivencia del injerto funcionante razonablemente prolongada. Por otra parte sería fundamental poner en marcha registros para monitorizarlos.

En vías de un control aceptable del problema inmunológico, debemos ir valorando beneficios e hipotéticos riesgos para iniciar los ensayos, para seguir avanzando. Es muy probable que sean necesarias nuevas modificaciones transgénicas, pero en el problema de la zoonosis, aunque el riesgo es muy bajo, es imprescindible la comprobación a corto y medio plazo, de que la infección no se propaga o el peligro está bien controlado.

La xenozoosis no solo puede afectar al paciente, también a su entorno, familiares, vecinos, profesionales sanitarios, ... es un problema de salud pública y por tanto además de la información completa al paciente y familiares, es posible, que al menos inicialmente, sea necesaria la imposición de un control riguroso por parte de los sanitarios, con aislamiento y medidas restrictivas de su libertad postoperatoria.

Desde el punto de vista legal no existe ninguna regulación expresa, a nivel nacional o internacional, aunque comienzan a aparecer normativas o recomendaciones de Comités preocupados por los xenotrasplantes.

En Estados Unidos la FDA es en principio responsable de autorizar procedimientos experimentales y se creará un Comité Federal de seguimiento de investigaciones en xenotrasplante.

Desde el ámbito religioso, el pronunciamiento de la Iglesia Católica es claro: Es aceptable modificar genéticamente un animal para mejorar la vida humana y sus condiciones. Sin embargo, no lo es causar sufrimiento a un animal sin una razón proporcional a su utilidad social.

La Academia Pontificia de la Vida reconoce los beneficios potenciales de los trasplantes de órganos provenientes de animales, pero no considera éticamente aceptable en la actualidad el riesgo de transmisión de enfermedades graves provenientes de un animal.

Para el Islam y los seguidores del judaísmo, el cerdo es un animal impuro, sin embargo estas dos religiones aceptarían el xenotrasplante de cerdo, al tratarse de una cuestión de vida o muerte.

Otro aspecto ético-legal directamente relacionado con las listas de espera es el tráfico de órganos. Una sociedad avanzada que respeta la legalidad, bien informada, concienciada de sus necesidades y solidaria, dan solución a este problema, mediante la donación de órganos, bien de los familiares fallecidos o la donación de un riñón o parte de

---

su hígado, en vivo. Ejemplo de la donación de cadáver, es España, 40-50 pmp. Ejemplo de la donación de vivo es Holanda, 30-35 pmp.

En el mundo civilizado, en general, la compra y venta de órganos es ilícita y está penada por ley, que es aplicada de forma más o menos rígida, dependiendo del país. Este mercado negro manejado por las mafias, es muy difícil de evaluar, pero según la OMS, alrededor del 10% de los trasplantes renales (unos 10.000 anuales) que se hacen, son el resultado de este tráfico y según la organización Global Financial Integrity genera un comercio que calcula entre 550 y 1.000 millones de euros anuales. Aunque ningún país está libre del tráfico, el delito ocurre de forma habitual en países pobres en vías de desarrollo: India, Pakistán, Yugoslavia, Filipinas, América Latina, África..., potenciando habitualmente el llamado “turismo de trasplante”, incluso algunos como Irán, donde este “mercado” no solo de riñón, también de hígado y córnea, está legalizado. Gente joven, necesitada de recursos económicos, anuncian en la plaza Vanak de Teherán, el órgano en venta con el número de teléfono para conectar.

España no solo es líder mundial en la donación de órganos, también encabeza la lucha contra el tráfico y ratifica el Convenio de Santiago de Compostela contra el Tráfico de Órganos del Consejo de Europa, abierto para la firma en la ciudad gallega en 2015.

## ■ EL XENOTRASPLANTE EN LA ACTUALIDAD 2021-2022

Los conocimientos actuales, gracias a la investigación y experiencias de xenotrasplantes realizados, esencialmente cerdo transgénico-babuino, nos permiten creer que las barreras no

inmunológicas, (anatomo-fiisiológicas y zoonosis) en xenotrasplante renal, están siendo derribadas. El xenoinjerto renal trasplantado puede cumplir las funciones normalmente, con la necesaria corrección de pequeñas alteraciones, sin peligro de contraer infecciones al utilizar cerdos transgénicos libres de gérmenes específicos (LGE) y sin retrovirus endógenos porcinos (PERV).

En relación con las barreras inmunológicas, podemos decir que el rechazo hiperagudo, posiblemente no se produce. El rechazo agudo y el crónico pueden controlarse durante algún tiempo, gracias a los potentes inmunosupresores que empleamos.

Estos resultados obtenidos habitualmente en la actualidad, en el xenotrasplante renal cerdo transgénico-babuino ¿podemos obtenerlos en el xenotrasplante cerdo transgénico-humano? Es evidente que solamente la realización de alguna forma de estos xenotrasplantes, va a darnos la respuesta.

Un aspecto clave será, al menos inicialmente, la indicación de xenotrasplante, dado que el trasplante renal no es un trasplante vital al existir la posibilidad de la diálisis crónica. Se han propuesto 4 grupos:

1. Pacientes con glomerulosclerosis focal, en los que la enfermedad ha recurrido en trasplantes previos y que, en la actualidad, a pesar de ser pacientes jóvenes, se consideran no trasplantables.
2. Pacientes hiperinmunizados (PRA 99-100%) básicamente no trasplantables en la actualidad.
3. Pacientes en hemodiálisis, no candidatos a diálisis peritoneal, sin posibilidad de acceso vascular
4. Pacientes en situación marginal no candidatos a alotrasplante.

- 
5. Como paso previo, el xenotrasplante renal en receptores en muerte cerebral, como los dos realizados, que comentaremos, nos parece una indicación aceptable.

En relación con el trasplante de corazón, el receptor puede ser, como el caso que expondremos, excluido de la posibilidad de homotrasplante con alto riesgo de muerte a muy corto plazo, e incluso como trasplante puente, a la espera de recibir un órgano de donante cadáver.

Actualmente se mantienen en discusión los aspectos éticos y los criterios de selección de los receptores para los primeros ensayos clínicos, apartados que distan de estar resueltos.

### **Primera experiencia de xenotrasplante renal de cerdo-humano**

El 25 de septiembre del 2021 se trasplantó por primera vez, con éxito, un riñón de cerdo transgénico, a una mujer en muerte cerebral en el Centro Médico Langone, Universidad de Nueva York, por el Dr. Montgomery, (trasplantado de corazón hace tres años).

El riñón fue obtenido de un cerdo genéticamente modificado. Son cerdos transgénicos que no expresan el xenoantígeno GAL (Galactosa-alfa1-3galactosa). En la operación se implantó el riñón de cerdo y el timo, en el muslo izquierdo de la mujer, simplemente para tener el órgano a la vista y poder monitorizarlo con facilidad.

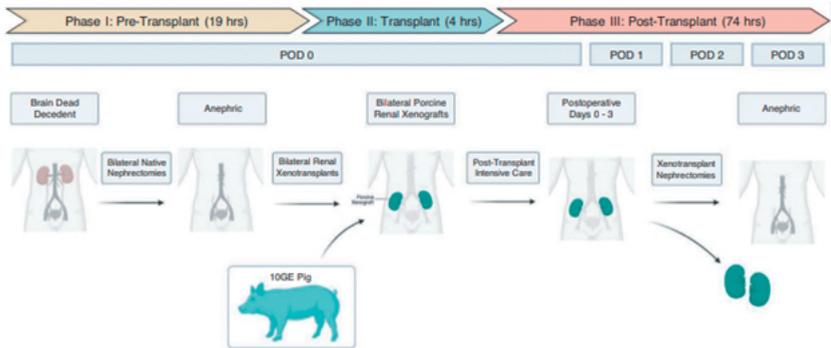


*Xenotrasplante renal de cerdo transgénico a mujer.*

El órgano trasplantado funcionó correctamente durante 54 horas, que duró la experiencia, sin producirse signos de rechazo hiperglucémico. La orina comenzó a brotar en cuanto la sangre humana perfundió el órgano porcino. La familia de la mujer en muerte cerebral había autorizado el ensayo.

### **Segunda experiencia de xenotrasplante renal de cerdo-humano**

El 30 de Septiembre del 2021, en la Universidad de Alabama, Birmingham, se realizó un xenotrasplante de riñones de un cerdo transgénico, a un varón de 57 años en muerte cerebral, al que previamente se había practicado nefrectomía bilateral. Antes de la cirugía se realizó una prueba de compatibilidad cruzada, comprobándose la compatibilidad tisular. La cirugía del trasplante de ambos riñones se realizó según la técnica habitual en los trasplantes humanos, en las fosas iliacas, siguiendo la evolución durante 74 horas.



Porrett P. M. Amer. J. Traspl. 2.022

Los órganos se obtuvieron de un cerdo criado en una instalación libre de patógenos y con 10 modificaciones genéticas. Cuatro genes porcinos inactivados y seis genes humanos añadidos. Los riñones adquieren una coloración y consistencia normal y producen orina en cantidad diferente entre ambos. Mejor el derecho, aunque no recuperan buena función.

En la biopsia no se observa rechazo hiperagudo, aunque sí lesiones de microangiopatía trombótica que no progresan en severidad, sin evidencia de rechazo celular agudo o depósito de inmunoglobulinas o complemento.

Esta segunda experiencia preclínica fue conducida para cumplir con estándares comparables a los que se aplicarían a un ensayo clínico humano de Fase I, reflejando cada paso de un trasplante estándar entre humanos. La muerte cerebral es un modelo humano preclínico viable.

En esta experiencia, de los estudios realizados se deduce que no hubo rechazo hiperagudo y tampoco transmisión de ningún tipo de infección porcina, sin embargo ha dejado sin aclarar la causa de la pobre función renal. ¿Por problemas hemodinámicos frecuentes en pacientes en muerte cerebral que requieren drogas vasoacti-

vas? ¿Por lesiones isquémicas de los riñones durante la extracción, transporte y trasplante? ¿Por las lesiones de microangiopatía?

### **Primera experiencia de xenotrasplante cardíaco cerdo-humano**

Un equipo de cirujanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland (Estados Unidos) ha realizado con éxito el primer trasplante de corazón de cerdo transgénico a un humano. El paciente es un hombre con una enfermedad cardíaca terminal excluido del programa de trasplante o para recibir un corazón artificial. El corazón del animal tiene 10 modificaciones genéticas para ser compatible con el cuerpo humano y no producir rechazo.

El corazón trasplantado permaneció funcionando durante 2 meses, falleciendo el receptor por causas infecciosas. No se detectó clínicamente rechazo, pero sí alteraciones a nivel histológico.



*Xenotrasplante cardíaco de cerdo transgénico a hombre*

Esta es la información que he podido obtener de los tres xenotrasplantes de cerdo transgénico a humano, realizados recientemente.

---

La indicación de la experiencia renal, en dos pacientes en muerte cerebral y la de corazón en un paciente excluido de la lista de espera de homotrasplante, con mal pronóstico a corto plazo, no ha planteado rechazo ético ni científico. Como dato positivo, no ha habido rechazo hiperagudo en ningún caso.

En el xenotrasplante de corazón hay dudas razonables en relación con la causa del fallecimiento del paciente. Parece probable, por lo publicado en prensa, que se ha producido como consecuencia de fallo cardíaco secundario a infección por Citomegalovirus porcino. La información oficial por el equipo médico, aún no se ha comunicado. Se hará con autorización de la familia.

Finalizo la información sobre el tema de xenotrasplante con un mensaje de esperanza, apoyado no solo en lo que fue la experiencia ilusionada de un grupo de profesionales del CHUAC, sino en la sabia opinión de dos cirujanos de prestigio mundial. Probablemente los que mayor impulso dieron al trasplante y xenotrasplante en el siglo XXI. Thomas Starzl, americano, considerado el “padre del trasplante moderno” fallecido a los 90 años en el 2017, impulsor del trasplante hepático y xenotrasplante en PNH y Sir Roy Calne inglés de 92 años, impulsor del trasplante multiorgánico, investigador del rechazo y de estrategias para controlarlo.

Starzl: “La historia nos dice que los procedimientos que fueron inconcebibles ayer y difícilmente alcanzables hoy, a menudo se convierten en la rutina del mañana. Hoy el xenotrasplante es difícilmente alcanzable. Estoy convencido de que el xenotrasplante mañana se convertirá en rutina”.

Calne: “El xenotrasplante está a la vuelta de la esquina, pero la esquina puede estar muy lejos. El xenotrasplante es el futuro y siempre lo será”.

La epopeya del trasplante, después de 120 años de trabajo e investigación, impulsada especialmente por doce Premios Nobel, aún no ha terminado, aunque ya se han beneficiado millones de pacientes en el mundo. Seguiremos esperando. He dicho.

Muchas Gracias

---

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Küss R, Bourget P. **Una historia ilustrada del trasplante de órganos**. Laboratorios Sandoz. 1992
2. Maganto Pavón F. **Historia del trasplante Renal**. En: Trasplante Renal. M. González Martín, J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
3. González Martín M, García Buitrón J. **Extracción de riñones para el trasplante**. Simposium sobre trasplante. Hospital Juan Canalejo. La Coruña XII, 1988
4. García Buitrón J, Gómez Gutiérrez M. **Técnicas de extracción multiorgánica**. En Trasplante Renal. M. González Martín, J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
5. Sánchez Ibáñez J, Fernández García A, Vilela García D. **El donante en muerte cerebral. Selección y mantenimiento**. En Trasplante Renal. M. González Martín, J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
6. Picallo Sánchez J, Rodríguez Rivera J, García Buitrón J. y col. **Injertos renales procedentes de donantes en parada cardiaca. XIV Reunión nacional de trasplante renal**. Andorra Febrero 1993
7. González Martín M, García Buitrón J, Gómez Gutiérrez M, García Freire. **Trasplante de riñón procedente de donantes en asistolia**. Actas Urol. Esp 18: 433-436; 1994.
8. Padilla M, Coll E, Fernandez-Perez C, Pont T, et al. **Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusión**. Amer. J. Trasp. 21 (11) :2618-3628; 2021
9. González Martín M, Rodríguez Rivera J, García Buitrón J, Alvarez Castelo L. **Trasplante renal con injertos pediátricos. Técnica y resultados**. Arch. Esp. Urool.49, 10: 1035-1042; 1996

10. García Buitrón J, Chantada Abal V, Gómez Veiga F. y col. **Trasplante renal con injerto traumatizado**. XI Reunión Nacional de Urotrasplante. Sevilla. Marzo 1990
11. Picallo Sánchez J, García Buitrón J, Rodríguez García J, Sánchez R. Losada J, y col. **Trasplante Renal de alto riesgo**. XIII Reunión Nacional Trasplante Renal Formigal. Enero 1992
12. M. González Martín. **Conservación de riñón para trasplante**. Actas Urol. Esp. 1 139, 1.977.
13. García Freire C, Rodríguez Rivera J, Alvarez Castelo L, y col. **Estudio comparativo de líquidos de conservación renal Eurocollins vs. Solución de Wisconsin**. XVI Reunión Nacional de Trasplante Renal de la AEU. Granada Marzo 1995
14. Gómez Veiga F, Alvarez Castelo L, Chantada Abal V, Martul V, García Buitrón J, y col. **Efecto protector del Verapamil en el fracaso renal agudo isquémico. Estudio experimental en conejos**. Congreso Conjunto de Urología de la Confederación Americana de Urología y LVII Congreso Nacional de Urología. Madrid Septiembre 1992
15. Alvarez Castelo L, Sánchez Merino J. González Martín M. **Trasplante Renal**. Libro del Residente. 1998
16. Duarte Novo J, Alvarez Castelo L, Sánchez Merino J. y col. **Neovejiga intestinal en el trasplante renal**. Reunión Nacional Trasplante Renal AEU Madrid Marzo 1995.
17. Segura Iglesias R, Alonso Pérez M, González Martín M. **Trasplante simultáneo aorto-iliaco y renal**. Arch. Cir. Vasc. X,2:115-118; 2001
18. Alvarez Castelo L, Sánchez Rodríguez J, Díaz Bermúdez J. Gómez Veiga F. **Trasplante renal sobre prótesis vascular**. LXI Congreso Nacional de Urología. Santander Mayo 1996.
19. Alvarez Castelo L, Duarte Novo J. Lancina Martín A. y col. **Trasplante renal en pacientes con patología del tracto urinario inferior**. LXI Congreso nacional de Urología. Santander Mayo 1996

- 
20. Gómez Veiga F, Ruibal Moldes M, Crespo M, Rodríguez Rivera J, et al. **Combined heart and kidney transplantation with allografts from the same donor.** Eur, Urol. 35(S2:26; 1999
  21. González Martín M, Novás Castro S, Álvarez Castelo L, Chantada Abal V, et al. **Enterocystoplasty and renal transplantation.** J.Urol. 165(2): 393-396; 2001
  22. Paniagua MJ, Crespo Leiro MG, Hermida LF, Gómez M, Gómez Veiga F, et al. **Combined Heart-Kidney and Heart-Liver transplantation from the same donor.** A single center experience. XIX International Congress of the Transplantation Society. Miami USA. August 2002. Transplantation 74 (4 Suppl.) 735-736; 2002
  23. López V, Hernández Marrero D, González Molina M. Nefrología al día **Resultados globales del trasplante renal.** <http://www.nefrologiaaldia.org/58>
  24. Sola E, González Molina M, Cabello M, et al. **Long- term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: a single transplant center study-** Transplantation 89:7714-720; 2010
  25. Ocharan-Corcuera J. **Trasplante renal en España.** Dialisis y Trasplante 32 (4):139-141; 2011
  26. Oliva Valentin M, Hernandez D, Crespo M, Mahillo B. y col. **Trasplante renal de donante vivo. Análisis de situación y hoja de ruta.** Nefrología 42(1): 85-93; 2022
  27. Guirado Perich LI, Oppenheimer Salinas F. **Trasplante renal de donante vivo.** Nefrología al día. [https://nefrología al día.org/235](https://nefrologiaaladia.org/235)
  28. Vela Navarrete R, García de la Peña E, Rodríguez Miñón L. **El trasplante Renal de donante vivo.** En Trasplante Renal. M. González Martín. , J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
  29. ONT. **Actividad de donación y trasplante renal.** España 2021
  30. Rodríguez Rivera J, Sánchez Rodríguez J, Gómez Veiga F, J. Duarte Novo, M. Ruibal Moldes, García Buitrón J, González Martín M. **Trasplante multiorgánico. Nuestra experiencia.** Reunión Nacional Grupo de Trasplante. Formigal 12-14 de Enero de 1.998.

31. Alvarez Castelo L. Pérez Fontán M. **Resultados a largo plazo del trasplante renal. Factores pronósticos** En Trasplante Renal. M. González Martín. , J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
32. Resel Estévez L, Silmi Moyano A, Gómez Vegas A y col. **Trasplantectomia. Indicaciones y técnica.** En Trasplante Renal. M. González Martín. , J.M. García Buitrón. Aula Médica. 2000
33. L. Busto Castañón, J. Sánchez Merino, M. Pérez Fontan, A. Lancina Martín, J. García Buitrón, M. González Martín. **Retrasplante renal.** XXIV Congreso de la Confederación Americana de Urología. Cancún 8-12 de Noviembre de 1.998.
34. Linares Quevedo AI, Burgos Revilla FJ, Villkafruela Sanz JJ y col. **Análisis comparativo de la función del injerto renal de donante vivo tras nefrectomía abierta y laparoscópica; modelo experimental.** Actas Urol. Esp. XXXII(I) 2008:140-151
35. Subirá Ríos D, Rodríguez Martínez D, Dulin E, y col. **Evaluación del síndrome isquemia-reperfusión y papel de la preservación del injerto en la extracción renal laparoscópica versus abierta en un modelo experimental porcino de donante vivo.** Actas Urol. Esp. XXX (I) 2008:119-127
36. El-Galley R, Hood N, Young CJ, y col. **Donor nephrectomy: a comparison of technique and result of open, han assisted and full laparoscopic nephrectomy.** J. Urology 2004;171 (1):40-43.
37. Wolf JS Jr,Tchetgen MB, Merion RM. **Hand assisted laparoscopic live donor nephrectomy.** Urology 1998; 52(5):885-887.
38. Territo A. Diana P. Gaya J.M, et al. **Robot-Assisted Kidney transplantation: State of Art.** Arch. Esp. Urol. 2021; 74(10) 970-978
39. Breda A, Territo A. **Can the robotic approach replace open surgery kidney transplantation?** World J.of Urol.2021; 39:3699-3700
40. Territ A, Gausa L. Alcaráz A, Musquera M y col. **European experience of robot-assisted kidney transplantation: mínimum of 1year follow-up.** BJU Int 2018; 122:255-262

- 
41. Prudhomme t, Beauval J: B, Lesourd M. et al. **Robotic assisted kidney transplantation in obese recipients compared to non-obese recipients: The European experience** .Wordl J. Urol. 2021.39:1287-1289
  42. M. Ruibal Moldes, J. Duarte Novo, F. Gómez Veiga, J. Sánchez Rguez.-Losada, M. Míguez Codesido, L. Alvarez Castelo, M. González Martín. **Tumores urológicos en pacientes con trasplante renal**. XXIV Congreso de la Confederación Americana de Urología. Cancún 8-12 de Noviembre de 1.998.
  43. Ponce Diaz J, Martínez Breijo S, Gómez Veiga F, López García D, Alvarez Castelo L, González Martín M. **Nephron sparing surgery for renal tumours on kidney transplantation** . Act Urol. Esp. 34(9) 811-814; 2010
  44. Wiseman A. **Immunosuppressive medications**. Clin J Am Soc Nephrol; 11: 332-343; 2016
  45. Michielsen LA, van Zuilen A, Verhaar M, et al. **Effect of initial immunosuppression on long-term kidney transplant outcome in immunological low-risk patients** (published online ahead of print Dec 15. 2018)
  46. Pascual J, Berger SP, WitzkeO, et al. **Everolimus with reduced anticalcineurin inhibitor exposure in renal transplantation**. J Am Soc Nephrol 29: 1979-1991; 2018
  47. Penninga P, Wettergren A, Wilson CH, et al. **Antibody induction versus placebo, no induction or another type of antibody for transplant recipients**. (Review). The Cochrane Library, Issue 6; 2014
  48. Serrano O, Kandaswamy R, Gilligham K, et al. **Rapid discontinuation of prednisone in kidney transplant recipients: 15year outcomes from the University of Minnesota**. Transplantation 101: 2590-258; 2017
  49. Woods E, John S, Clark S, et al. **Early corticosteroid cessation vs long-term corticosteroid therapy in kidney transplant recipients. Long-term outcomes of a randomized clinical trial**. JAMA Surg 15: 307-314; 2021;

50. Hoffman W, Lakkis F, and Chalasani G. **B cells, antibodies, and more.** Clin J Am Soc Nephrol. Doi: 10/2215/CJN.09430915; 2015
51. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al. **Incidence of post-transplantation diabetes mellitus in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression with 2 different corticosteroid minimization strategies: Advance, a randomized, controlled trial.** Transplantation 101: 1924-1934; 2017;
52. Haller M, Kammer M, Kainz A, et al. **Steroid withdrawal after renal transplantation: a retrospective cohort study.** BMC Medicine. DOI 10/1186/s12916-016-0772-6; 2017
53. Fernández C, Calvo M, Leite N, y cols. **Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización.** Nefrología 2017. Doi. org/10/1016/nefro.06.006; 2017
54. Alonso A, Fernández C, Ferreiro T, y cols. **Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible.** Revisión. Nefro Plus 10: 1-10; 2018;
55. Fernández C, Calvo M, López A, y cols. **Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible. Estudio de 48 pacientes tras desensibilización.** Nefrología. Doi .org/10.1016/nefro.2019.02.010; 2019
56. Jordan S, Lorant T, Choi J, et al. **IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation.** N Eng J Med. 377: 442-453; 2017;
57. Lonze B, Tatapudi V, Weldon E, et al. **IdeS (Imlifidase): a novel agent that cleaves human IgG and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody.** Ann Surg 2018; 268: 488-496
58. Jordan S, Legendre C, Desai N, et al. **Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly sensitized kidney transplant recipients: results of an international phase 2 trial (Highdes).** Transplantation 2021: 105: 1808-1817
59. Molina J, Navas A, Aguirre ML, Rodríguez-Benot A. **Avances en inmunología del trasplante renal.** NefroPlus 2018; 10: 11-19

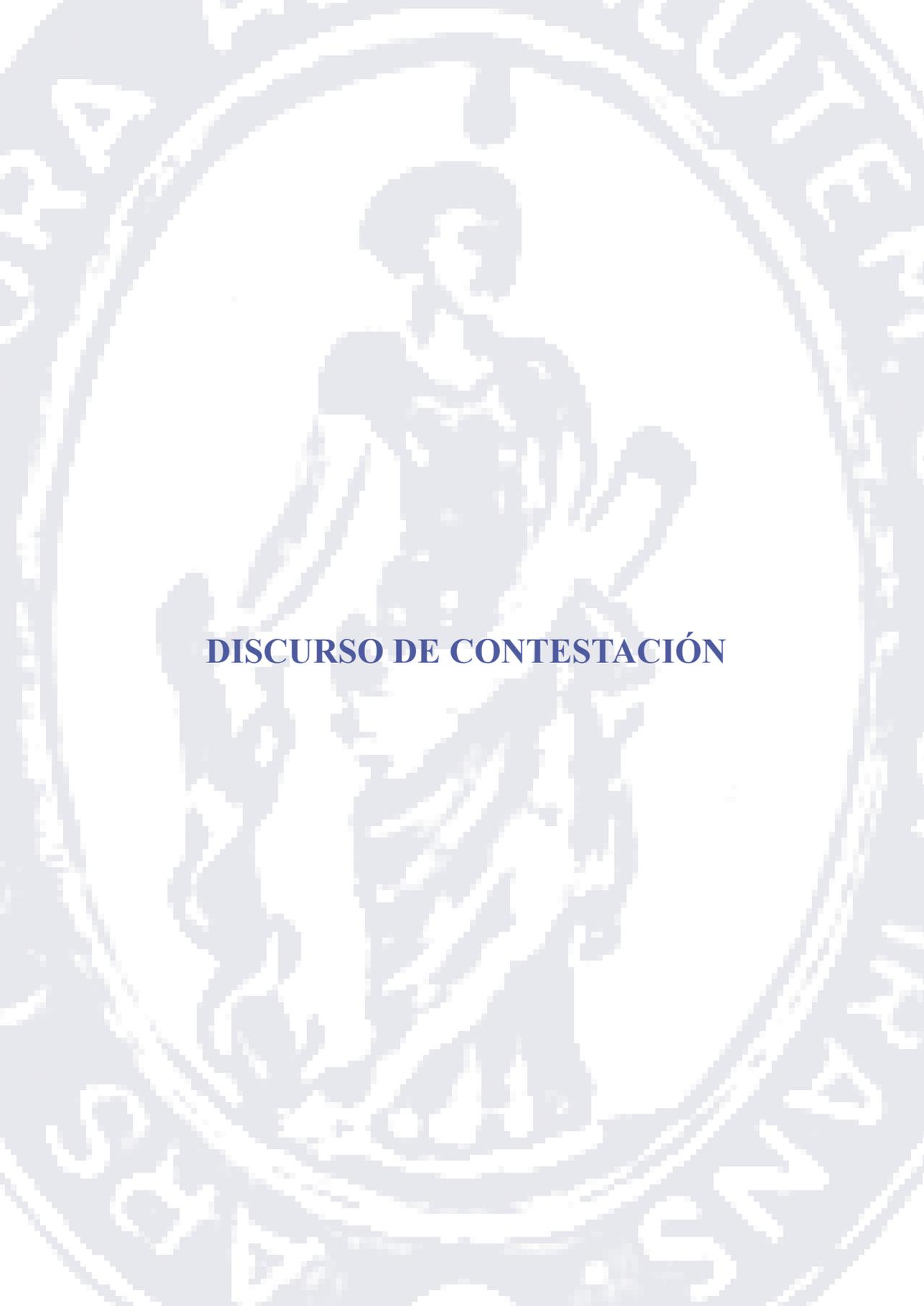
- 
60. Roussey-Keller G, Giral M, Moreau A, et al. **Clinical operational tolerance after kidney transplantation.** *Am J Transplant* 2006; 6: 736-746
  61. Khoon E, Bentall A, Dean, P, et al. **Use of eculizumab for active antibody-mediated rejection that occurs early post-kidney transplantation: A consecutive series of 15 cases.** *Transplantation* 2019; 103: 2397-2404
  62. Kulkarni S, Kirkiles-Smith N, Deng Y, et al. **Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: A pilot randomized controlled trial.** *Am. J Transplant* 2017; 17: 682-691
  63. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. **C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: A pilot study.** *Am J Transplant* 2016; 16: 1596-1603
  64. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. **Assesment of tocilizumab (anti-interleucin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA-sensitized allograft recipients.** *Am J Transplant* 2017; 17: 2381-2389
  65. Pottebaum A, Venkatachalam K, Liu C, et al. **Efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of acute active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients.** *Transplantation Direct* 2020; 6: e643
  66. Máñez Mendiluce R. **Xenotrasplante Renal.** En: *Trasplante Renal.* M. González Martín, J.M. García Buitrón. Edit. Aula Médica. 2000
  67. Paridis K, Langford G, Long Z, y col. **Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue.** *Science*; 285:1236-1241; 1999
  68. Pitkin Z, Mullon C, **Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system.** *Artificial organs*; 23:829-833; 1999

69. Aristizabal AM, Caicedo LA, Martínez JM y col. **Xenotrasplantes, unarealidad cercana en la práctica clínica: revisión de la literatura.** Cirugía Española 95 (2): 62-72; 2017
70. Bazán Milián M, González Jiménez N, Delgado Breijo L. **Xenotrasplante. Estado actual, limitantes y expectativas.** Rev, Cuba-na Cir. 43 (2) abr.-jun. 2004
71. Niu Dong, Hong-Jiang Wei, Lin Lin, et al. **Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9.** Science. 22; 357(6357):1303-1307; 2017
72. Higginbotham L., Mathews D., Breeden C.A., Song M., Farris A.B., Larsen C.P, *et al.* **Pre-transplant antibody screening and anti-CD154 costimulation blockade promote long-term xenograft survival in a pig-to-primate kidney transplant model.** Xenotransplantation., 22 (221-230);2015
73. Iwase H, Liu H, Wijkstrom M. Zhou H, Singh J, Hara H, *et al.* **Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date.** Xenotransplantation., 22 302-309; 2015
74. Eksler B, Ping Li, and Cooper DK. **Xenotransplantation: Past, present, and future.** Curr Opin Organ Transplant; 22: 513-521; 2017
75. Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, et al. **Renal heterotransplantation in man.** Ann Surg; 160: 384-410; 1964
76. Cozzi E, White D.J, **The generation of transgenic as potential organ donors for human.** Nat. Med. 1 (9). 964-966; 1995
77. Lambrigts D, Sachs DH, Cooper DK. **Discordant organ xenotransplantation in primate: World experience and current status.** Transplantation; 66: 547-561; 1998
78. Cozzi E, Bhatti F, Smoeckel M, et al. **Long term survival of non-human primates receiving life-supporting transgenic kidney xenografts.** Xenotransplantation. 70(1): 15-21;2000
79. Cozzi E, Vial C, Ostlie D, et al. **Maintenance triple immunosuppression with ciclosporin mycophenolate sodium and steroids**

- 
- allows prolonged survival of primate recipients.** Xenotransplantation 10 (4): 300-310; 2003
80. Cooper DK, Ekser B, Ramsoondar J, et al. **The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research.** J Pathol. 238: 288-299; 2016
81. **González Martín M, García Buitrón J, Alonso Hernández A, et al. Xenotrasplante renal cerdo hDAF a babuino. Experiencia y revisión.** Actas Urol Esp 28: 161-174; 2004
82. Cooper D.K. Botino R., **Recent advances in understanding xenotransplantation: implications for the clinic.** Expert Rev. Clin. Immunol., 11: 1379-1390; 2015
83. Cowan PJ and Tector AJ. **The resurgence of xenotransplantation.** Am J Transplant 17: 2531-2536; 2017
84. Iwase H, Liu H, Wijkstrom M, et al. **Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: Longest life-supporting organ graft survival to date.** Xenotrasplantation 22: 302-309; 2015
85. Wijkstrom M, Iwase H, Paris W, et al. **Renal xenotrasplantation: experimental progress and clinical prospects.** Kidney Int; 91: 790-796; 2017
86. Lu Tianyu, Yang B, Wang R, and Qin C. **Xenotrasplantation: Current status and preclinical research.** Frontiers in Immunology. Doi 10.3389/fimmu.2019.03060; 2020
87. Iwase H, Hara H, Ezzelarab M, et al. **Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts.** Xenotransplantation 24doi: 101111/xen12293; 2017
88. Shaw B, and Kirk A. **Kidney xenotransplantation. Steps toward clinical transplantation.** Clin J Am Soc Nephrol 14: 620-622; 2019
89. Iwase H, Ekser H, Hara H, et al. **Thyroid hormone: relevance to xenotransplantation.** Xenotransplantation 23: 293-299; 2016;

90. Cowan PJ, Robson SC, Ápice AJF. **Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation.** Curr Opin Organ Transplant 16: 214-221; 2011
91. Cooper DKC, Wijkstrom M, Hariharan S, et al. **Selection of patients for initial clinical trials of solid organ xenotransplantation.** Transplantation 101: 1551-1558; 2017
92. Cooper DKC. **The present status of xenotransplantation research.** Xenotransplantation. pp. 1-25, 31 enero 2020
93. Matesanz R, Miranda B, Arias M, González Alvarez **Xenotrasplante. Aspectos éticos y legales.** Nefrología. 19 (1); 1999
94. Urruela Mora A. **Aspectos éticos del xenotrasplante.** Ponencia del XXVI Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Universidad del País Vasco
95. Mateos A.. **España tiene mucho por recorrer hasta el trasplante de animal a humano.** Redacción Médica. Sanidad Hoy 25 Octubre 2021
96. Porret O, Orandi B, Kumar O, et al. **First clinical-grade porcine xenotransplantation using a human decedent model.** Am. J. Transplant. 00:1-17; 2022
97. Montoliu Ll. **Trasplante de corazón de cerdo: primacía médica en xenotrasplantes.** CSIC 13 enero 2022
98. García J. **El esperanzador trasplante de corazón de cerdo a humano y la lucha contra reloj ante el riesgo de un “rechazo genético”.** Salud. 12-01-2022
99. Ansele M, **Revivitor: La empresa que cría cerdos para trasplante de órganos.** El País. Ciencia/Materia. 11 Enero 202



The background of the page is a large, faint watermark of the seal of the University of Zaragoza. The seal features a central figure, likely a saint or historical figure, seated and holding a book. The figure is surrounded by a circular border containing the university's name in Spanish: 'UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA'.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN**





**JUFFE STEIN, Alberto**

Secretario General  
Sillón de Cirugía Cardíaca

**Número del escalafón 21**

**Ingreso 4 de mayo de 2012**

**Lugar de nacimiento: Buenos Aires  
(Argentina) 02-01-1945**



- Excmo. Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia.
- Excmas. e Ilmas. Autoridades.
- Ilmos. Sra. y Sres. Académicos Numerarios.
- Sras. y Sres. Académicos Correspondientes.
- Sras. y Sres.

Me siento muy honrado por haber sido elegido por la Junta de Gobierno, siguiendo las disposiciones estatutarias, para representar a nuestra corporación en este acto solemne de la recepción pública del Dr. Marcelino González Martín que ocupará el “sillón” de Urología de la Real Academia de Medicina de Galicia.

Conocí al Dr. González Martín en septiembre de 1990 cuando me incorporé como Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del entonces Hospital Juan Canalejo, donde él desempeñaba el cargo de Jefe de Servicio de Urología.

Para mí es un honor y una gran satisfacción responder a su discurso de ingreso a ésta Corporación, porque compartí con Marcelino proyectos, ilusiones y algunas cirugías que realizamos en forma conjunta, de tumores renales que invadían la vena cava inferior y el corazón.

Su personalidad y su destreza quirúrgica siempre me han llamado mucho la atención.

---

## 1. Aspectos biográficos.

El Dr. Marcelino González Martín nació Pescueza, Cáceres. Un pueblo pequeño de menos de 200 habitantes en la actualidad, y alrededor de 700 habitantes cuando vivía la familia González Martín.

Su padre, Saturnino y su abuelo, Marcelino, eran labradores del mismo pueblo. Su abuelo emigra a Brasil donde nace su madre. Por circunstancias de la vida, tiempo después vuelven a su aldea de Pescueza.

Don Saturnino era muy inquieto, trabajador, desempeñó varios oficios: Labrador, herrero, guardia civil, tendero, empresario y finalmente dirigió una residencia de la tercera edad, que en su tiempo, fue la mejor de Madrid, premiada por su excelencia.

El nuevo Académico, es el segundo hijo de una familia de cuatro (Teo, Marcelino, Antonio y Emiliano).

Cursa el bachillerato entre Cáceres, Asturias y Barcelona. Finalmente se radican en Madrid donde Marcelino comienza en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.

Su mujer Blanca Perdiguero, la conoce en Madrid un 31 de diciembre en una fiesta de amigos, compañera inseparable, que le entiende y apoya durante toda su vida hasta la actualidad. Gracias Blanca por tu generosidad.

Ambos tienen tres hijos: Cristina, Blanca y Miguel Ángel y 5 nietos David, Leticia, Marcos, y los dos últimos mellizos Hugo y Sophie, a quiénes el Dr. González Martín les llama los tulipanes, por haber nacido en Holanda.

## 2. Curriculum vitae.

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Universidad Autónoma de Madrid.

Conoció a D. Ladislao Tinao, dedicado a la pintura médica, que le dice: “Puedes acompañarme al quirófano. Tengo que hacer un boceto de la cirugía urológica que van a realizar. Si te gusta puedes hacer esa especialidad” El cirujano que operaba ese día era el Dr. Díez Yanguas. Con él se inició en la Urología. Esta coincidencia va a ser determinante en la vida del Dr. González Martín.

En el quinto curso de la Facultad de Medicina fue alumno interno en el Servicio de Urología del Hospital Provincial de Madrid, donde llega con el Dr. Díez Yanguas. Allí conoce al Dr. José Antonio Martínez-Piñero, y ayuda en el quirófano a los dos, que son Jefes Clínicos.

Cuatro años después el Dr. José Antonio Martínez-Piñero, quien será su mentor, gana la plaza de Jefe de Servicio de Urología, en el Hospital La Paz, y nombra al Dr. González Martín médico Adjunto, cargo que desempeña durante 8 años.

En los años 70 el Dr. Martínez-Piñero pone en marcha el programa de trasplante renal y Marcelino para mejorar su preparación en el tema, realiza trasplantes renales en perros, en el quirófano de cirugía experimental.

En 1973 consigue una beca y marcha a San Francisco (EE.UU.) con el profesor F.O. Belzer, dedicado al trasplante renal, inventor de una cámara de perfusión pulsátil e hipotermia, que lograba conservar los riñones durante 48 horas, en condiciones favorables para ser trasplantados. La estancia dura un mes y ayuda al profesor Belzer a realizar extracciones de riñones, de donantes en muerte cerebral, que eran conservados en la máquina y posteriormente trasplantados.

---

A su regreso, en La Paz, continua realizando trasplantes en perros, conservando el riñón en la cámara Belzer, que el hospital había adquirido.

El Dr. Marcelino González Martín es un ferviente defensor de la cirugía experimental, quien sostiene que debe estar dentro de los programas de residentes de todas las especialidades quirúrgicas.

Realiza su tesis doctoral titulada: “Citodiagnóstico precoz del cáncer vesico-uretral por microfluorescencia”, presentada en la Universidad Autónoma de Madrid en 1974 y logra la calificación de sobresaliente “cum laude”.

A los 36 años gana por concurso-oposición, la plaza de Jefe de Servicio del Hospital Juan Canalejo. Inaugura el Servicio de Urología en enero de 1975, desempeñando el cargo durante 35 años hasta el 2009.

Su dedicación a la docencia, oncología y trasplante renal fue intensa, realizando en su servicio, la especialidad MIR 40 médicos, que ocupan en la actualidad, o han ocupado, las Jefaturas de los Servicios de los hospitales de A Coruña, Santiago de Compostela, Pontevedra, Orense, Salamanca, Ferrol y Monforte de Lemos.

Presidente de la Comisión de Docencia del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, del 2000-2004, estimuló la práctica de cirugía experimental, creando un Premio anual al mejor residente.

Organizó múltiples congresos nacionales e internacionales donde se destaca el I congreso internacional “Video-urology” en 1990, congresos nacionales de la Asociación Española de Urología y Sociedad Gallega de Urología.

En Oncología fue pionero en la cirugía del cáncer de próstata y su tratamiento con braquiterapia.

En el cáncer de riñón con trombo en cava-aurícula, desarrolló, en colaboración con nuestro Servicio de Cirugía Cardíaca, la cirugía de estos casos complejos, que a veces precisan de circulación extracorpórea.

En el cáncer de vejiga avanzado, desarrolla una técnica personal de reconstrucción con la ileocapsuloplastia, que mereció el primer premio de la Sociedad internacional de Urología en Buenos Aires, Argentina en el año 1988.

El Servicio de Nefrología a cargo del Dr. Juan Oliver García, prepara los protocolos del trasplante renal y el 21 enero de 1981 los Dres. Marcelino González Martín y José Manuel García Buitrón inician el programa de trasplante renal en Galicia, el paciente es un joven de Ferrol, que recibió un riñón de su padre y que funcionó durante 15 años.

Desde su inicio, el servicio de Nefrología y Urología del Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña realizaron más de 3.600 trasplantes renales.

En los programas de trasplante hay más de 100 personas involucradas, prácticamente todos los servicios de un hospital.

El Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña es un hospital puntero a nivel europeo, ocupando una posición de privilegio. El Dr. González Martín aportó mucho para conseguir este logro.

Su pasión por la cirugía experimental lo lleva a realizar un programa puntero de xenotrasplante renal, modelo cerdo - babuino, patrocinado por la Fundación Barrié de la Maza, con la posterior publicación de un libro: *Trasplante Renal*.

Miembro de numerosas sociedades en las que se destaca la Sociedad Española de Urología, European Society of Urology Societe Internationale d'Urologie y la American Urological Association.

---

Publicó 128 trabajos de oncología y trasplante renal, en revistas nacionales e internacionales, 4 libros y 12 capítulos en libros de la especialidad.

Presentó 599 trabajos científicos en diferentes congresos de Urología.

Apasionado por el cine médico como medio de enseñanza, realizó 27 videos de trasplante renal o cirugía oncológica por lo que recibió los siguientes premios:

Award of Excellence, Premio Hoeschst-Roussel, Premio Joaquín Albarrán en dos ocasiones y en cuatro oportunidades el Premio Pérez Castro.

En 1984 recibe el reconocimiento de la Sociedad coruñesa: Premio Coruñés del año y posteriormente el Premio Voces del año, en el 2000.

En su aspecto más personal el Dr. Marcelino González Martín es un aficionado al golf y al arte, en especial la pintura; presentó su primera exposición el 3 de septiembre de 2019 en la sede de Riego de Agua, del Colegio de Médicos de A Coruña.

En el 2021 publica “La Medicina a través de la Pintura”, Espacio Cultura editores.

Comparte con su mujer Blanca, con la que lleva casado 54 años, la afición de viajar y disfrutar de sus cinco nietos.

### **3. DISCURSO DE INGRESO.**

El tema elegido por el Dr. D. Marcelino González Martín para su recepción pública como Académico, “*Trasplante renal: desde el pasado, mirando al futuro*” constituye una acertada elección porque el

trasplante es algo de actualidad, muy especial, mítico y científico. Siempre he mantenido que los que nos hemos dedicado al trasplante tenemos algo en común, un alelo diferente, algo que nos une e identifica.

Esta disertación viene a poner luz algunos aspectos menos conocidos del trasplante renal y al mismo tiempo, se hace una revisión histórica, desde las primeras operaciones de Alexis Carrell, Premio Nobel de Medicina en 1912, hasta la actualidad, detallando las diferentes técnicas que se han desarrollado a través de los últimos 50 años.

En contestación al discurso del Dr. Marcelino González Martín, que he leído y disfrutado, pude comprobar el exhaustivo análisis que realiza sobre el trasplante renal y sería de mi parte una osadía el agregar algo que no ha sido desarrollado por el futuro Académico.

La revisión de las diferentes técnicas del trasplante son bien analizadas, la primera intervención en 1954 en el Brigham Hospital Medical Center de Boston, Estados Unidos, por el equipo dirigido por Joseph Murray, quien realiza un trasplante renal en gemelos idénticos con excelente resultado, recibiendo también el Premio Nobel en 1990.

La creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) fundada en el año 1989, impulsada por Dr. Rafael Matesanz, da un giro impresionante a los trasplantes de órganos sólidos, en España.

El Dr. González Martín realiza un excelente análisis de los donantes en asistolia, donde Galicia está muy bien situada con 9.3 donantes en asistolia por millón de habitantes, datos de la ONT del año 2021.

El impulso de la cirugía mínimamente invasiva potencia la nefrectomía laparoscópica en el donante vivo, desde la primera comunicación en 1995 de esta técnica por el John Hopkins Medical Center

---

de Baltimore, Estados Unidos, se han incorporado a la mayoría de los programas de trasplante renal.

Realiza un exhaustivo análisis del trasplante renal con cirugía abierta versus a la cirugía robótica, remarcando la importancia de la curva de aprendizaje y de los costes de cada cirugía en ambas técnicas.

El Dr. González Martín analiza al detalle los factores de riesgo del trasplante renal, la inmunosupresión, el tratamiento del rechazo y finalmente el xenotrasplante o trasplante entre especies diferentes. Lo hace en primera persona, por haber desarrollado en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña el Programa de Trasplante en el modelo cerdo-babuino. Comenta en profundidad los problemas éticos y legales de esta técnica.

Las personas como el Dr. Marcelino González Martín dan a la Sanidad de España una brisa de aire fresco y mucha ilusión. He compartido con mi amigo y compañero muchas cirugías y me siento afortunado el poder contestar su discurso de ingreso.

En nombre de todo el Cuerpo Académico le doy mi enhorabuena. Bienvenido a tu casa, la Real Academia de Medicina de Galicia.

**He dicho.**





BAJO EL ALTO PATROCINIO  
DE LA CORONA



REAL ACADEMIA TRANSFERIDA A LA  
XUNTA DE GALICIA

PLACA DE ORO AL MÉRITO SANITARIO DE GALICIA  
MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE A CORUÑA