

Intercambio de órganos en un programa regional de trasplante renal: efecto sobre el grado de histocompatibilidad y el acceso al trasplante

M. A. Gentil, F. González, M. González-Molina, G. Rodríguez, R. Pérez, A. Osuna, M. Alonso, J. J. Martín y A. Núñez
Secretaría Regional de Trasplante de Andalucía.

RESUMEN

Analizamos el intercambio de órganos (IO) en un programa regional de trasplante renal (TR) a lo largo de un período de trece años. La sistemática aplicada promovía el envío de órganos para pacientes urgentes, hiperinmunizados y pediátricos y se ha basado en la histocompatibilidad HLA. De los 1.415 TR registrados, un 40 % se implantó en un área distinta de la extractora. Las principales conclusiones extraídas son:

1. La actividad de IO ha tendido a disminuir con el tiempo, fundamentalmente debido a la restricción de los envíos por parte de las áreas con mayor actividad extractora. 2. El IO duplica las posibilidades de TR de los pacientes considerados preferentes (niños, hiperinmunizados y urgencias clínicas). 3. En los pacientes no preferentes, el grado de histocompatibilidad resultaba incrementado por el IO, especialmente en el locus DR. La mejora puede cifrarse en un 16 % de aumento de los casos con compatibilidad más favorable (0-1 incompatibilidades en HLA B + DR). 4. Las transferencias netas de órganos entre las distintas áreas de la región han sido limitadas por el carácter voluntario del IO. Como consecuencia, el efecto del IO sobre las diferencias existentes en el acceso al TR (debidas a la diversa capacidad extractora de las áreas) ha sido escaso.

En conjunto, consideramos que el IO ha ofrecido resultados ventajosos para los pacientes especiales y ha proporcionado una mejor compatibilidad HLA, con incremento de las expectativas teóricas de supervivencia del TR. No obstante, las circunstancias de aplicación en nuestro ámbito regional (lista de espera de tamaño reducido, carácter optativo de los envíos) han limitado el alcance de sus efectos.

Palabras clave: *Trasplante renal. Intercambio de órganos. Histocompatibilidad.*

Recibido: 24-III-93.
En versión definitiva: 24-V-93.
Aceptado: 24-V-93.

Correspondencia: Dr. M. A. Gentil Govantes.
Servicio de Nefrología.
Hospital Virgen del Rocío.
41013 Sevilla.

ORGAN EXCHANGE IN A REGIONAL KIDNEY TRANSPLANT PROGRAM. EFFECTS ON PATIENTS ACCESS TO TRANSPLANT AND DEGREE OF HISTOCOMPATIBILITY

SUMMARY

We analyzed organ exchange (OE) in a regional kidney transplant (KT) program during 13 years. Our policy promoted the sharing of organs for clinical urgencies, hyperimmunized patients and pediatric patients and was based on HLA matching. Of the 1,415 KT performed, 40 % were implanted in a transplant centre other than that in which it was removed. Our conclusions were:

1. OE activity tends to decrease with time due to a restriction in the flow of kidneys from the areas with a more active procurement activity.

2. OE increased by 100 % the possibilities of KT for those patients considered preferential (pediatric patients, hyperimmunized patients and clinical emergencies).

3. Among the non-preferential patients, OE increases HLA compatibility, especially at the DR locus: we had 16 % more cases with more favourable compatibility (0-1 incompatibilities in HLA B + DR).

4. Due to its voluntary nature, OE among the different areas of the region has been limited. As a consequence, OE had little effect on the differences existing in patients access to KT caused by the different capacities of organ procurement between the different areas.

We consider that OE has been an advantage for preferential patients and has given a higher HLA compatibility with an increase of the theoretical survival rates of KT. Nevertheless, the circumstances in which this effort has been carried out in our region (short waiting list, optative character of the sharing) has limited the scope of its effects.

Key words: **Renal Transplant. Organ Sharing. Histocompatibility.**

Introducción

La demostración de la influencia de la compatibilidad HLA¹ sobre la supervivencia (SV) del trasplante renal (TR) de donante vivo dio pie, a final de los años setenta, a la construcción de grandes organizaciones de intercambio de órganos (IO) de cadáver. El análisis de sus resultados² tendió a confirmar en parte la hipótesis de partida (especialmente tras la descripción del sistema DR³), si bien la SV alcanzada nunca fue comparable a la del TR de vivo, como se había esperado en un principio. La introducción del uso de la ciclosporina supuso la reconsideración de todos los esquemas previos y, de hecho, algunos grupos, como el escandinavo⁴, abandonaron sus anteriores políticas de IO basadas en la histocompatibilidad. Sin embargo, los datos de diversos registros con elevado número de casos, como los de la UCLA⁵, el Collaborative Transplant Study⁶, Eurotransplant⁷ y otros⁸, parecen confirmar contundentemente la existencia de un efecto beneficioso de la compatibilidad en antígenos HLA de clases I y II en la era de la ciclosporina. Esta evidencia ha justificado la reciente puesta en marcha en EE.UU. de un sistema de IO

basado fundamentalmente en el grado de histocompatibilidad, el UNOS⁹.

Por otro lado, el acúmulo de pacientes hiperinmunizados constituye un problema en todos los programas de TR, para el que se han propuesto diversas soluciones. El IO preferente entre centros es quizá la más eficaz. Igualmente requieren una atención especial los niños y aquellos pacientes en los que el mantenimiento mediante diálisis se ve comprometido por problemas técnicos.

En España no se llegó a implantar una sistemática nacional de IO, pese a la existencia de una Organización Nacional de Trasplantes. La principal dificultad para emprender o sostener líneas de intercambio ha estribado seguramente en la desconfianza de los centros en una distribución equilibrada de los órganos. Recientemente, la brillante revitalización de aquella organización ha posibilitado la puesta en marcha de programas de IO para grupos especiales (hiperinmunizados, niños).

En Andalucía hemos desarrollado una activa política de IO a lo largo de los trece años de nuestra práctica del TR de cadáver. El móvil básico fue la búsqueda

del uso óptimo de los órganos disponibles, empleándolos en los receptores que, por su mejor compatibilidad HLA, podrían obtener una supervivencia más prolongada. Al mismo tiempo, se pretendía dar oportunidades suficientes a los grupos especiales que hemos mencionado. Nuestra actitud inicial se vio reforzada por la comprobación del efecto de la compatibilidad DR en la fase preciclosporina¹⁰. Los análisis de SV de los TR de los últimos años¹¹ han mostrado igualmente una ventaja significativa para los casos con buena compatibilidad en HLA B y DR.

En el presente trabajo pretendemos valorar en qué manera el IO en nuestra región ha influido en la asignación de los órganos y, más concretamente, si ha cumplido el objetivo de mejorar la compatibilidad de los TR.

Metodología

Organización del TR en Andalucía

En nuestra región se realizó TR de adultos en siete hospitales andaluces y en un único centro de TR pediátrico. En determinados períodos la lista de espera de TR de Andalucía ha acogido a los pacientes dializados en regiones vecinas (en los primeros años en Murcia y hasta 1990 en Badajoz).

Para un análisis preciso del flujo de órganos, hemos dividido la región en áreas de trasplante. Cada una de las áreas posee un solo centro de TR de adulto, que asiste las listas de espera de pacientes tratados en un conjunto de unidades de diálisis, situadas en una o más provincias. Dentro de un área de TR pueden existir además uno o más centros cualificados para la extracción de órganos, los cuales remiten los riñones obtenidos a su centro de TR de referencia para su uso o envío eventual a otra área. Dada la diversa actividad desarrollada a lo largo del tiempo, un determinado servicio de Nefrología pudo actuar en distintos momentos como centro de TR, encabezando un área de TR, o bien como centro de extracción incluido en el área de TR de otro hospital. Así, tanto el número de áreas de TR efectivas como su estructura y extensión variaron a lo largo del período. Inicialmente llegaron a constituirse hasta siete áreas (I a VII). La organización se modificó profundamente en 1985, por lo que emplearemos ese año como punto de referencia en algunos análisis. En esa fecha cesaron su actividad tres centros de TR y se reestructuró la dependencia de los centros de diálisis. El área VI (parte de la provincia de Sevilla) se sumó definitivamente al área II; las áreas V y VI (provincia de Granada) se fundieron al área IV durante 1985-1986, pero en 1987 uno de los centros de TR reanudó su actividad atendiendo en adelante a la provincia de Granada (área V). La figura 1 muestra la configuración de

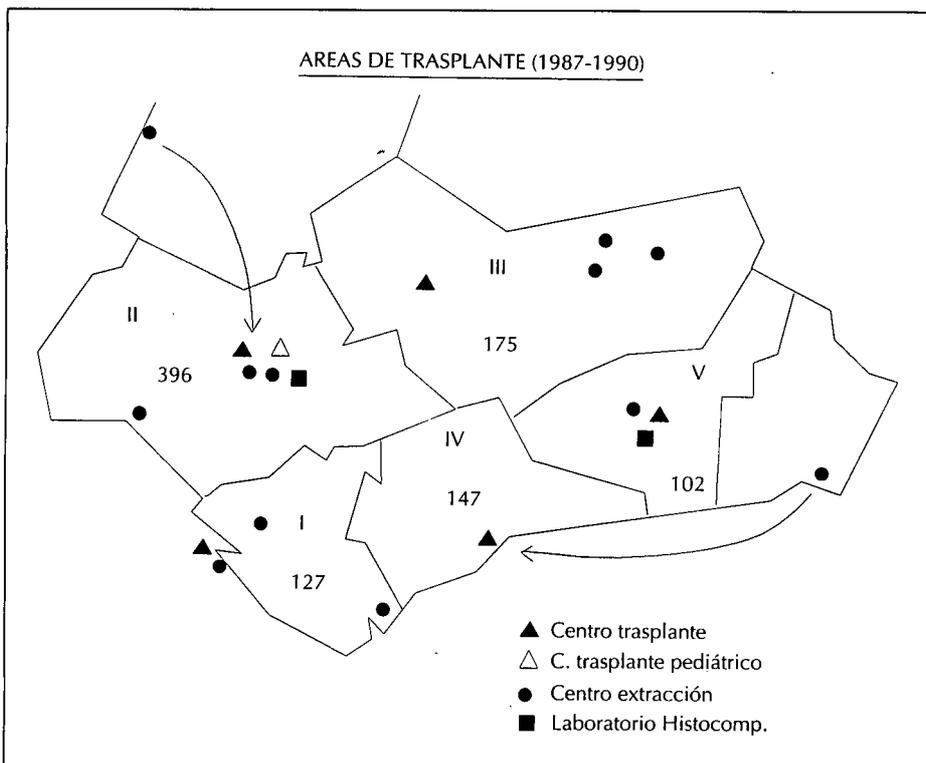


Fig. 1.—Distribución geográfica de las áreas de trasplante funcionantes en Andalucía en el período 1987-1990. Las cifras indican el número de pacientes en lista de espera en 1988. Durante el período 1985-1991, el laboratorio del área II atendía también las áreas I y III; y el del área V al área IV.

las áreas con la que se efectuó el mayor número de TR. Por otra parte, hemos considerado un área especial «pediátrica» (área VIII), de ámbito regional y dependiente del único centro de TR infantil, que mantuvo una lista de espera separada. En publicaciones anteriores hemos desarrollado con mayor detalle la actividad en extracción y TR de cada uno de los hospitales andaluces a lo largo del tiempo^{10, 11}.

La lista de espera para TR de la región creció rápidamente hasta 1985, manteniéndose luego alrededor de 900 pacientes.

Inicialmente existían dos laboratorios de histocompatibilidad; a partir de 1985 se repartieron la asistencia de los centros de TR, dividiendo la región en dos zonas de actuación independientes, aunque coordinadas (áreas I-III y IV-V). En todo momento la información respecto a todos los TR realizados en hospitales de la región fue centralizada en uno de los laboratorios de histocompatibilidad, que cubría las funciones de secretaría regional de trasplantes. Regularmente se remitía a todos los centros de TR información detallada acerca del destino de los órganos.

Los datos de prevalencia proceden del Registro de pacientes de insuficiencia renal crónica de Andalucía, en funcionamiento desde 1984.

Sistemática de intercambio de riñones

Ante una pareja de riñones viables obtenidos en un centro de extracción de un área determinada, uno de los órganos era empleado por el centro de TR de referencia en un paciente dializado en la propia área (riñón «local»); el otro se ofrecía para su envío al mejor receptor del resto de la región (riñón que «viaja»). En ambos casos la selección inicial se atenía al siguiente orden de prioridad:

— Receptores «superurgentes», en los que era preciso un TR inmediato para mantener la vida (ausencia de accesos para diálisis). Se exigía sólo compatibilidad de grupo ABO.

— Receptores pediátricos (menos de quince años). El grado de compatibilidad mínimo exigido era establecido individualmente para cada receptor por el centro pediátrico.

— Pacientes «hiperinmunizados» con 0-1 incompatibilidades en HLA A + B; cuando existían varios posibles, se ordenaban por compatibilidad DR. Se clasificaron como tales los pacientes con anticuerpos citotóxicos contra más del 50 % del panel de linfocitos en cualquier momento de su evolución; como norma se exigía una prueba cruzada negativa contra linfocitos T tanto en suero actual como en el pico. A partir de 1990 se restringió el criterio, considerando como hiperinmunizados a los que mantenían la reactividad por encima del 50 % en los últimos seis meses; se comenzó

a realizar TR en algunos casos con independencia del resultado de la prueba cruzada con el suero pico.

— Pacientes con mejor compatibilidad en HLA DR, B y A (en este orden). Entre estos se hacía la elección final por el nefrólogo responsable, de acuerdo con criterios clínicos y de antigüedad en lista de espera.

La lista inicial de seleccionados se confeccionaba mediante un programa informático sobre una lista de espera común mantenida en los laboratorios de histocompatibilidad, de forma que, al menos en teoría, el riñón que viajaba debía ser destinado al mejor receptor del resto de Andalucía. Los riñones únicos viables eran habitualmente implantados en el área extractora. La selección definitiva y la decisión de envío eran efectuadas en última instancia por el equipo de TR del área extractora. No existía ningún mecanismo definido para compensar los intercambios entre áreas.

Para el estudio del flujo de órganos calculamos el balance particular de cada área con el conjunto y con cada una de las demás áreas, respetando minuciosamente la evolución en el tiempo de la composición de las áreas. El balance toma valor positivo cuando un área recibe, para implante en enfermos dializados en su demarcación, más órganos de los que remite a otra área o conjunto de áreas.

Se dispuso de tipaje de donante y receptor en HLA A-B en 1.411 de los TR y en DR en 1.309. El porcentaje de tipajes con dos antígenos identificados fue de 87 % para HLA A y B y 66 % para HLA DR, por igual en donante y receptor. De esta forma, existió algún blanco en el tipaje de donante y/o receptor en 26 % de los TR para los locus A o B y 58 % para DR.

Las comparaciones estadísticas se establecieron mediante las pruebas de chi-cuadrado y la «U» de Mann-Whitney.

Resultados

Flujo de órganos

Durante el período 1978-1991, la Secretaría regional registró un total de 1.415 TR de cadáver, 95 % de los cuales se realizaron con riñones obtenidos en la región (71 órganos procedían de fuera de la región). La actividad por área de TR osciló entre 39 y 443 TR. En 569 casos el riñón viajó para ser implantado en un área distinta de la extractora. Los 846 restantes se trasplantaron localmente, incluyendo 346 casos en los que ambos riñones de una pareja viable eran retenidos por el área extractora.

El porcentaje de riñones implantados en un área distinta de la extractora se mantuvo por encima del 50 % hasta 1985. Después observamos una tendencia a disminuir con el tiempo, bajando a menos del 25 % en 1991 (fig. 2). En realidad, los intercambios descendie-

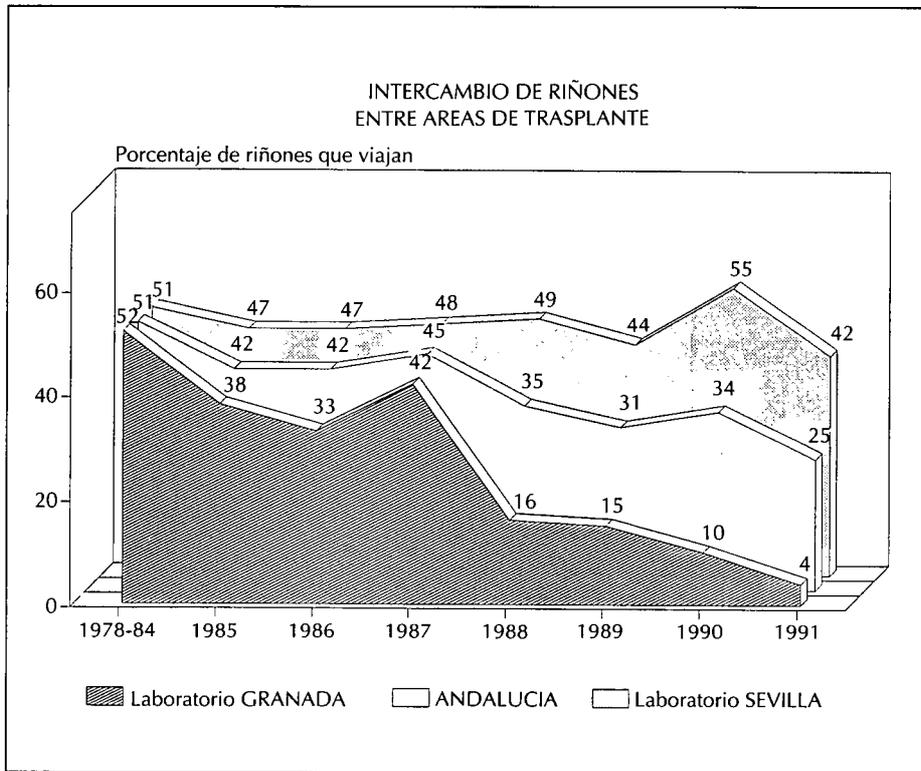


Fig. 2.—Porcentaje de órganos que son implantados en un área distinta de la de extracción, por zonas de influencia de los dos laboratorios de histocompatibilidad (ver fig. 1) y para el conjunto de la región.

ron sobre todo en la zona oriental, dependiente de uno de los laboratorios, mientras se mantenían en la otra zona de la región. Los intercambios entre las dos zonas se redujeron fuertemente a partir de 1986, hasta hacerse casi nulos.

El balance por áreas de TR de adultos para el conjunto del período 1978-1991 fue muy dispar, variando de +14 a -31 riñones o de menos (estas cifras representan el número de órganos recibidos de más o de menos por un área en el total de intercambios). No obstante, en el caso más voluminoso, no superó el 7 % de la actividad total del centro. Además, este balance por áreas evolucionó en el tiempo: en la figura 3 se des-

glosa para antes y después de la reestructuración de áreas de 1985. Algunas áreas tuvieron resultado distinto en las dos fases, mientras en otras el balance fue positivo o negativo en las dos fases. Por otro lado, al considerar los balances entre cada una de las áreas entre sí se dan diversas situaciones, incluido el caso de áreas con balance positivo con todas las demás y el contrario.

Al examinar la dinámica de los desequilibrios en el IO observamos que éstos provenían fundamentalmente de la desproporción entre la capacidad de obtención de órganos y el tamaño de lista de espera de un área determinada (tabla I). En ausencia de un mecanismo de

Tabla I. Índices de actividad por áreas de TR (1985-1991)

Áreas	Extracciones PMP (a)	% órganos enviados (b)	Lista de espera PMP (c)	% TR/pacientes diálisis(d)	Balace de órganos (e)
I	14	43	120	4,8	+2
II	15	47	148	5,1	-26
III	18	43	127	9,0	+9
IV	26	27	88	10,0	-11
V	32	22	128	11,0	+4

(a): Nº medio de riñones útiles extraídos por millón de población (PMP) y año.

(b): Porcentaje de órganos enviados a otras áreas sobre el total de extraídos.

(c): Promedio de pacientes en lista de espera PMP (1985-1989).

(d): Porcentaje de pacientes en diálisis en el área que reciben un TR, media anual (1985-1989, datos del Registro de pacientes). El área II, sin considerar Badajoz.

(e): Balance total de riñones del área durante el período. El déficit resultante se debe a que el «área pediátrica» tuvo un balance de +22 (la mitad procedente del área II).

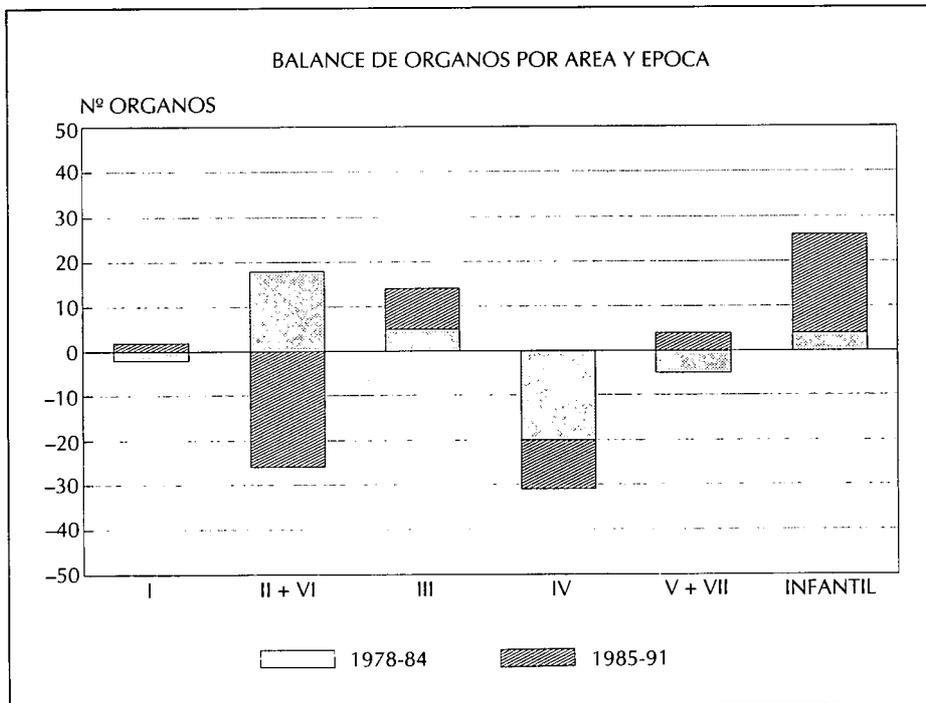


Fig. 3.—Balance del intercambio de órganos (número absoluto de riñones) antes y después de la reorganización de áreas de trasplante de 1985. Hasta ese año, parte del área II dependía de otro centro (área VI) y lo mismo ocurría con el área V (área VII), por lo que se muestra el balance conjunto.

compensación, los órganos habrían tendido a drenar desde las áreas más extractoras hacia otras menos activas pero con extensas listas de espera, generando grandes balances negativos. De hecho, esta tendencia se registró durante los primeros años (fig. 3), pero llegado un cierto punto los centros más extractores comenzaron por autocompensarse y finalmente abandonaron el intercambio. Así, la proporción final de órganos enviados a otras áreas guardó una relación inversa con la capacidad extractora de las áreas (tabla I), de forma que la derivación de órganos dentro de la región quedó auto-limitada en un volumen muy inferior al previsible.

Acceso al TR de receptores preferentes

La proporción de receptores preferentes fue mayor entre los órganos extraídos en la región y que fueron intercambiados (tabla II). Esto se aprecia con mayor claridad al considerar las características de las 374 parejas de riñones viables en las que uno de los riñones viajó y el otro se implantó en el área extractora (es decir, la situación típica de aplicación del intercambio). En este subgrupo, la proporción de receptores preferentes fue de más del doble en la fracción que viajaba: 22 % (3 % superurgentes, 14 % hiperinmunizados y 5 % niños) frente a 10 % en los locales (2 % superurgentes, 7 % hiperinmunizados, 1 % niños).

De los 71 órganos procedentes del exterior de Andalucía, 12 fueron destinados a niños (17 %) y seis

(8 %) a superurgentes. Entre estos órganos fueron especialmente abundantes los grupos sanguíneos ABO más raros: B, 13 % y AB, 34 %.

En los primeros años del programa el número de pacientes clasificados como hiperinmunizados creció rápidamente, hasta llegar a ser el 25 % de la lista de espera en 1984. En el período 1985-1989 (hasta la reclasificación de los hiperinmunizados) el porcentaje medio de TR a pacientes hiperinmunizados, en relación con el total de TR, fue de 13 % para el conjunto de la región. Sin embargo, esta proporción fue más alta en la zona occidental, del 15 %, de forma que se frenó el aumento de hiperinmunización en lista de espera (pasa de 24 a 29 %). En la zona oriental, el porcentaje de hiperinmunizados entre los TR promedió un 10 %, determinando en principio un mayor acúmulo en lista de es-

Tabla II. Proporción de TR prioritarios según IO

	Viajan		Locales	
	n	%	n	%
Superurgentes	14	2,8	14	1,7
Hiperinmunizados	62	12,4	76	8,9
Niños	34	6,8	8	0,9
No preferentes	403	80,9	748	88,5

Distribución sobre un total de 1.344 riñones extraídos en la región. Algunos casos preferentes estaban incluidos en más de una categoría.

Tabla III. Incompatibilidades HLA A + B en TR a receptores hiperinmunizados

	Número de incompatibilidades HLA A + B			
	0	1	2	3-4
Riñones locales	10 %	36 %	36 %	18 %
Riñones que viajan	23 %	48 %	18 %	11 %

p < 0,001.

Tabla IV. Incompatibilidades en HLA según IO (TR no preferentes)

	Nº casos	Nº medio incompatibilidades		
		HLA-A	HLA-B	HLA-DR
Organos que viajan	403	0,88	0,90	0,36
Organos locales	748	0,91	0,91	0,47
Parejas retenidas (a)	296	1,11	1,05	0,60

(a): Este grupo está incluido en el de «órganos locales».

pera (pasó de 26 % hasta un máximo de 40 % en 1988) si bien descendió en los dos años siguientes hasta un 31 % por un fuerte aumento local de los TR a este tipo de pacientes.

Sólo un 15 % de los 54 injertos infantiles se efectuaron con riñones obtenidos en el propio centro pediátrico, procediendo el resto de centros de adultos o de fuera de la región.

Efecto del IO sobre el grado de histocompatibilidad

En los TR a receptores hiperinmunizados la compatibilidad en HLA A y B fue significativamente mejor para los órganos que viajaron (tabla III). En cambio, la compatibilidad en DR fue casi idéntica: una media de 0,77 incompatibilidades en los riñones locales, frente a 0,73 en los que viajaron.

Los TR infantiles se hicieron con un grado de compatibilidad escaso, tanto en HLA A y B (2,44 incompatibilidades de media, frente a 1,78 del conjunto de los TR, p = 0,000) como en DR (0,94 incompatibilidades contra 0,49 del conjunto, p = 0,000). No existió diferencia entre los órganos obtenidos localmente y los que viajaron.

Para valorar el efecto en los pacientes no preferentes, hemos comparado el número de incompatibilidades en los TR de órganos que viajan con los que no lo hacen, pero también con un subgrupo de estos últimos, los TR en que ambos riñones de la pareja fueron implantados en el área extractora (órganos «retenidos»). En este subgrupo, los dos receptores tuvieron que seleccionarse de la lista local, representando la situación del TR sin IO.

El grado de compatibilidad en HLA A + B fue sólo ligeramente mejor en los órganos que viajaban: 40 % de

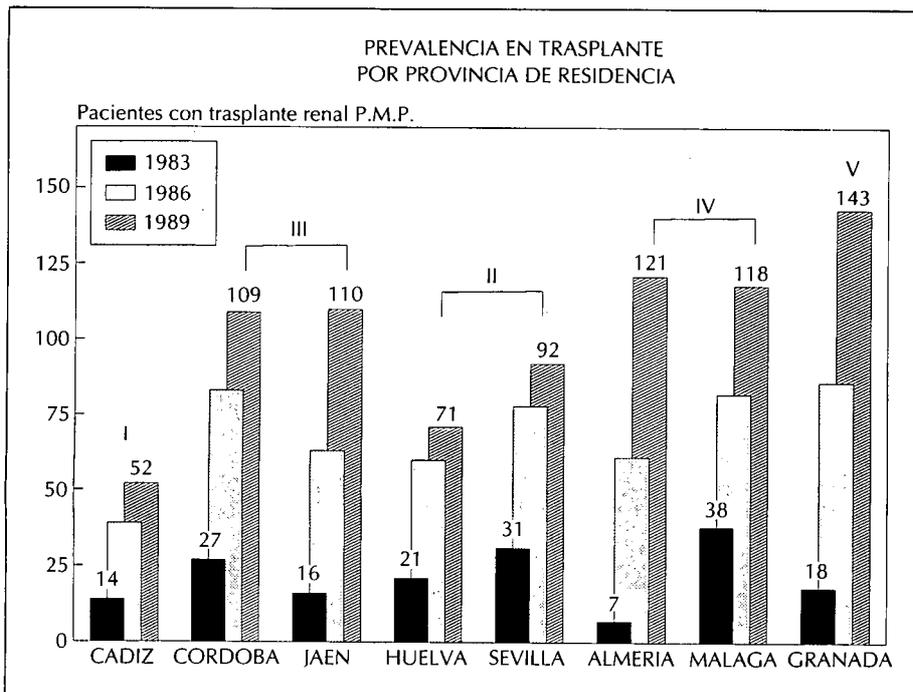


Fig. 4.—Prevalencia de pacientes portadores de un trasplante renal funcionante y residentes en cada provincia, a diciembre de los años indicados. Expresada en pacientes por millón de población (datos de población de base proyectados a junio de 1987). Se indican las áreas de trasplante a las que predominantemente pertenecieron las provincias durante el período.

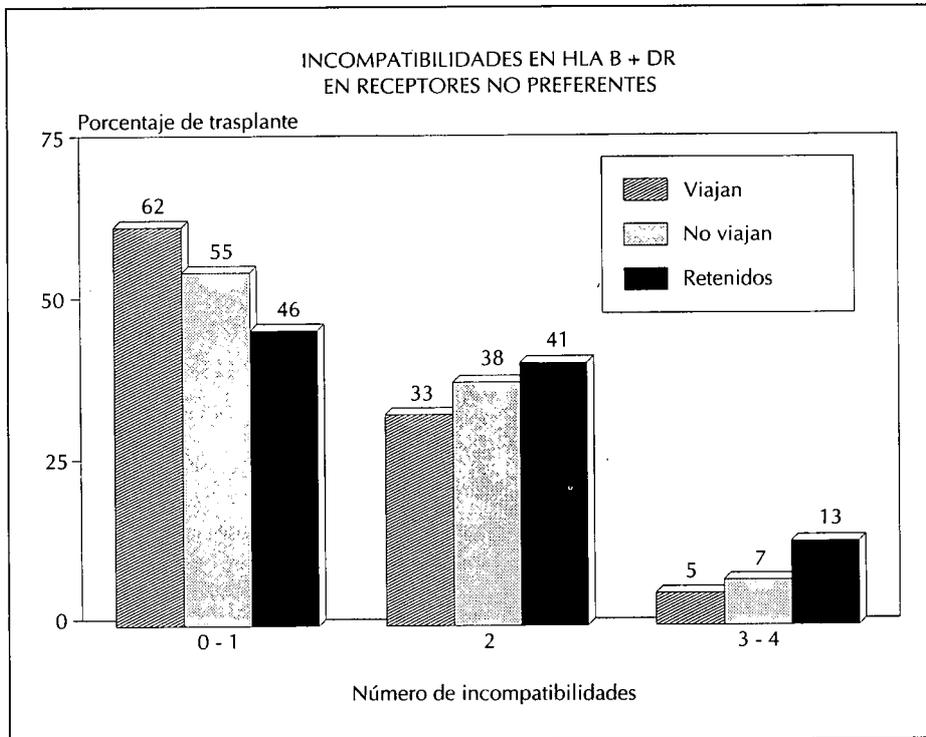


Fig. 5.—Grado de compatibilidad en HLA B + DR de los trasplantes según el órgano fuese implantado en el área de extracción o viajase a otra, o bien perteneciera a una pareja en la que ambos órganos eran implantados en el área de extracción. Receptores adultos, no urgentes ni sensibilizados.

casos con 0-1 incompatibilidades, contra 35 % entre los que no viajaban; 20 % de casos con 3-4 incompatibilidades frente a 21 %, respectivamente. En cambio, la compatibilidad era significativamente peor en las parejas retenidas: 21 % de TR con 0-1 incompatibilidades y 36 % con 3-4 (ver también la tabla IV). El número de incompatibilidades en DR fue también significativamente inferior en los órganos que viajaban que en las parejas retenidas (0,36 frente a 0,60, $p < 0,01$) (tabla IV). En la figura 5 se refleja el grado de compatibilidad en HLA B + DR: los TR con riñones intercambiados tuvieron menos de dos incompatibilidades en un 16 % más de casos que las parejas implantadas localmente.

Considerando las incompatibilidades en los tres locus juntos (A + B + DR), la proporción de casos con 0-1 incompatibilidades fue de 24,5 % para los órganos que viajaron, 15,5 % para los órganos locales y 12 % en las parejas retenidas. Debido a la frecuencia de blancos en los tipajes, el número absoluto de casos con 5-6 identidades fue pequeño en general: para los grupos considerados: 28 (7,6 %), órganos que viajan; 38 (4,8 %), órganos locales; 10 (3,5 %), parejas retenidas.

Observamos una tendencia en el tiempo a disminuir la compatibilidad en HLA B + DR: hasta 1986, la proporción de TR con 0-1 incompatibilidades se mantuvo por encima del 50 %; posteriormente disminuye hasta un mínimo en 1991: 28 %.

Evolución del acceso al TR: efecto del IO

En los primeros años del programa, el acceso al TR fue muy dispar dentro de la región: en 1984 la tasa de TR osciló, según las provincias, entre 0,7 y 9,8 por cada 100 pacientes en diálisis. A partir de 1985, el rango se estrechó, pero manteniendo una variación de 4,8 a 11 TR por 100 pacientes en diálisis (tabla I). El examen pormenorizado del reparto dentro de cada área reflejó escasas diferencias de los porcentajes de pacientes dializados que recibían un TR, en relación con la provincia, servicio de Nefrología de referencia o centro específico de diálisis en que recibían tratamiento, con excepciones puntuales¹¹.

La figura 4 muestra la evolución de las prevalencias de pacientes portadores de un TR según provincia de residencia. En 1983 oscilaba entre siete y 38 pacientes por millón de habitantes. Durante el período 1983-1989 encontramos un incremento generalizado, muy notable. Al mismo tiempo se produjo una confluencia de las prevalencias de provincias incluidas en una misma área de TR, tendiendo a igualarse hacia el final del período considerado. A pesar de ello persistían diferencias entre provincias (y áreas de TR) en un rango de 1 a 3 (de 52 a 143 pacientes con TR funcional por millón de población).

Si se contrastan los datos de la tabla I con la figura 4 puede comprobarse que los pequeños desbalances de órganos registrados no necesariamente fueron en el

sentido de acortar las diferencias. De hecho, en los últimos años, ocurre incluso que un área con tasa de TR y prevalencia bajas acabó teniendo un pequeño balance negativo, en tanto que otra área con características contrarias lo tuvo positivo (tabla I).

Discusión

La utilidad de las organizaciones de IO sigue bajo discusión¹²⁻²⁰. Sus detractores aducen el escaso efecto de la compatibilidad HLA en la era de la ciclosporina^{12,13}, especialmente en los centros con buenos resultados. Por otra parte, y aun admitiendo el beneficio de la histocompatibilidad, éste se vería compensado por el alargamiento de los tiempos de isquemia¹³. En cualquier caso, la pequeña ventaja de SV obtenida con el IO no justificaría el sostenimiento de complejas y costosas estructuras precisas para su desarrollo^{15,16}.

Desde el lado contrario, se argumenta que los órganos para TR son un recurso demasiado escaso para desaprovechar cualquier mínima ventaja¹⁷⁻¹⁹. Además, los medios necesarios para llevar a cabo el IO representarían una fracción casi despreciable dentro de los costos globales del TR. Tras una fase de desánimo respecto al IO, la experiencia aportada por el sistema UNOS de Estados Unidos viene a reforzar los argumentos de los partidarios del IO: la obtención de una buena compatibilidad acarrearía una mejora en la SV comparable a la proporcionada por la ciclosporina²⁰.

En nuestro programa regional hemos comprobado el efecto beneficioso de la histocompatibilidad en un trabajo previo¹¹. En los últimos años (1985-1991), los TR con menos de dos incompatibilidades en HLA B + DR tenían a los tres años una mejora significativa de la SV de injerto, de un 8 % por encima del resto de los casos. Esta cifra debía compararse con el progreso total experimentado por la SV con respecto a la época anterior a la ciclosporina: un 20 % en el mismo período. Por tanto, el principio justificativo del IO se ha visto corroborado en la realidad. En cambio, la mejora de compatibilidad derivada del IO no resulta evidente en una comparación bruta entre los órganos que viajan y los que no. En parte esto puede explicarse por el relativo pequeño tamaño de la lista de espera regional, lejos del óptimo en este aspecto. Además, la progresiva desvinculación de las dos zonas en que resultó dividida la región durante su fase de mayor actividad hizo que la lista efectiva fuera aún más reducida. En la práctica, el receptor del riñón que se enviaba debía ser escogido muchas veces de entre un colectivo no mucho mayor que el riñón «local». En estas condiciones, el IO mejoraría la compatibilidad tanto del riñón que viaja como la del que se retiene, pero en similar medida. Efectivamente, si comparamos la compatibilidad conjunta (es decir, tanto la del riñón que viaja como el que se implanta localmente) con la esperable en ausencia de IO

(la conseguida en parejas implantadas localmente), la mejora se hace más evidente y puede cifrarse en un 16 % de incremento del grupo con compatibilidad más favorable.

En el presente trabajo no hemos considerado el efecto real sobre la SV pero, en teoría, con nuestras cifras, podría esperarse que la repercusión en el conjunto de los TR fuese limitada, del orden de 1-2 % de órganos salvados a los tres años (un 8 % de la fracción con buena compatibilidad). Un incremento de la eficacia del IO en este terreno, considerando como tal la mejora en la compatibilidad en relación al volumen de actividad, exigiría emplear una sistemática diferente a la practicada en nuestra región. Por una parte, limitar los envíos de órganos a casos con gran compatibilidad (0-1 incompatibilidades en B + DR según nuestra experiencia) y, por otro lado, aumentar mucho el tamaño de la lista de espera²¹ a la que van dirigidos.

El IO ha resultado beneficioso para los pacientes con picos elevados de anticuerpos citotóxicos, tanto en el sentido de incrementar su acceso al TR como en el de mejorar su compatibilidad en HLA A + B (posibilitando un *cross-match* negativo con sueros actuales e históricos). Nuestros resultados con este tipo de receptores discrepan de experiencias previas^{22,23}. No hemos encontrado diferencia de SV con respecto a controles sin anticuerpos o con picos inferiores al 50 %¹¹. Ni siquiera al analizar separadamente aquellos pacientes en los que el pico era especialmente intenso y prolongado o los que mantenían anticuerpos en el momento del TR, demostramos una SV significativamente inferior a los controles. Esto respaldaría la postura muy conservadora mantenida hasta 1990. Sin embargo, el IO no impidió el crecimiento del grupo de hiperinmunizados definidos según los criterios primitivos, incitándonos a un cambio de actitud en cuanto a clasificación y valoración de las pruebas cruzadas. Los efectos sobre la SV deberán ser valorados a largo plazo, puesto que la ocurrencia de una prueba cruzada positiva con sueros antiguos podría comportarse como un factor de riesgo²⁴. Hay que señalar que nuestros pacientes hiperinmunizados se trasplantaron con una compatibilidad en DR peor que el conjunto. Se ha comunicado que la histocompatibilidad tiene especial importancia en este tipo de pacientes²⁵, lo que coincide con nuestra propia experiencia¹¹. En este aspecto, pues, pensamos que el IO puede ser una alternativa útil con los hiperinmunizados, pero de nuevo habría que plantear la necesidad de ampliar el ámbito del IO, en orden a posibilitar no sólo una prueba cruzada negativa, sino una buena compatibilidad en DR.

Otro grupo de receptores especialmente dependientes del IO es el de los niños sometidos a diálisis, en los que el TR representa la única posibilidad de rehabilitación a largo plazo. El autosuministro necesariamente limitado de los centros pediátricos y su carácter regional o subregional deben ser reconocidos por los centros ne-

frológicos de adultos de su zona de influencia, motivándolos para proporcionarles los riñones precisos sin esperar compensación. En nuestra región este objetivo se ha cubierto en buena parte. Sin embargo, hay que resaltar la peor compatibilidad alcanzada en los TR infantiles. En este terreno, el suministro de órganos desde una base territorial más amplia podría aportar un avance considerable.

Finalmente, un hallazgo realmente preocupante es la constatación de importantes diferencias en el acceso al TR dependiente del lugar de residencia o diálisis de los pacientes. En nuestra región las posibilidades de recibir un TR de un paciente en diálisis en ciertas áreas han sido, durante los últimos años, la mitad que en otras; persisten fuertes diferencias en las prevalencias de pacientes trasplantados. La razón estriba en la desproporción entre la capacidad extractora y el tamaño de la lista de espera de las distintas áreas. En un contexto mucho más extenso, se ha sugerido que las diferencias geográficas en la actividad en TR, fundamentalmente modulada por la obtención de órganos de cadáver, podrían estar condicionadas por factores de base²⁶ (socioeconómicos o de infraestructura sanitaria) y por las distintas respuestas legislativas y de organización asistencial²⁷. En el ámbito más reducido de las provincias o centros concretos, la cuestión está por analizar en detalle.

Partiendo de una distinta disponibilidad local de riñones, una vía de mejorar la equidad intrarregional es la manipulación de las listas de espera. Las modificaciones realizadas en nuestra región hacia 1985 indujeron una notable homogeneización: las diferencias interprovinciales en el acceso al TR se redujeron desde un rango de 1:14 a 1:2. Además, el acceso dentro de cada área es en general bastante equitativo. Sin embargo, la reasignación ordenada de centros de diálisis a centros de TR conlleva considerables dificultades organizativas, y no puede plantearse más que esporádicamente. En todo caso, la consideramos muy preferible a la inclusión individual en dos o más listas, práctica cada vez más frecuente en nuestro país, que puede introducir serias desigualdades de origen socioeconómico.

Otra posibilidad de homogeneización en el acceso al TR es que el que viaje sea el órgano y no el receptor. En este terreno, la asignación de los órganos por grado de compatibilidad puede ser un mecanismo neutro de distribuirlos dentro de un determinado ámbito territorial. Nuestra sistemática de IO habría actuado como un mecanismo equilibrador, en este sentido, de haberse aplicado de manera estricta y coercitiva. En contra de una postura de esta índole estaba la idea de que un drenaje forzado de órganos podría actuar como un estímulo negativo a la obtención de riñones. Lo cierto es que el IO autorregulado, tal como se ha practicado en nuestra región, no ha contribuido en absoluto a disminuir las diferencias, e incluso ha permitido pequeños

efectos paradójicos. En ausencia de una sistemática de compensación, las áreas más activas restringieron espontáneamente los envíos, de forma que en la práctica no ocurrió una transferencia significativa de órganos (con la excepción, poco voluminosa, de los destinados a niños).

Conclusiones

En conjunto, nuestra impresión es que el IO ha tenido efectos positivos en el acceso al TR de los pacientes preferentes y ha proporcionado una cierta ventaja en la histocompatibilidad. A la vista de nuestra experiencia, un sistema de IO mejorado debería replantear los criterios de intercambio y, sobre todo, ampliar el ámbito o tamaño de la lista de espera.

La falta de equidad en el acceso al TR, que este trabajo ha puesto de manifiesto, constituye un grave problema al que se debería prestar la debida atención en un momento tan positivo como vive el TR en nuestro país. Es casi un tópico decir que el grueso de las medidas de intervención en TR han de ir dirigidas a modificar al alza las tasas de extracción, sobre todo en las áreas más deprimidas. No nos cabe la menor duda de ello, y de que el efecto sobre el nivel general será con seguridad positivo, pero no es seguro que se reduzcan las diferencias de acceso al TR. Aparte de perfeccionar la sistemática de reajuste de listas de espera, tal vez convenga reflexionar sobre posibles retoques en nuestro actual sistema de incentivación de extracción/trasplante.

Bibliografía

1. Terasaki PI, Usedeval DL, Mickey MR: Serotyping for homo-transplantation; survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation* 5:1057-1070, 1967.
2. Persijn GC, Cohen B, Landbergen Q, D'Amaro J, Selwood N, Wing A, Van Rood JJ: Effect of HLA-A and B matching on survival of grafts and recipients after renal transplantation. *N Engl J Med* 307:905-908, 1982.
3. Ting A, Morris P: Powerful effect of HLA-DR matding on survival of cadaveric renal allograft. *Lancet* 2:282-285, 1980.
4. Lundgren G, Groth CG, Albrechtsen D, Brynger H, Flatmark A, Frodin L, Gabel H, Husberg B, Klintmalm G, Maurer W: HLA matching in cyclosporine treated renal transplant recipients. A prospective swedish-norwegian multicenter study. En PI Terasaki (edit.) «Clinical Transplant 1986», págs. 79-85, U.C.L.A. Tissue Typing Laboratoty. Los Angeles, California, 1987.
5. Terasaki PI, Cecka JM, Lim E, Takemoto S, Cho Y, Gjertson E, Ogura K, Koyama H, Mitsuishi Y, Yuge J, Cohn M: Overview: En PI Terasaki, JM Cecka (eds.): *Clinical Transplants 1991*, págs. 409-430, UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1992.
6. Opelz G, Schwartz V, Engelman A, Back D, Wilk M, Keppel E: Long term impact or HLA matching on kidney graft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 23:373-375, 1991.
7. Thorogood J, Persijn JJ, Schreuder GMT, D'Amaro J, Zantvoort FA, Houwelingen JC, Van Rood JJ: The effect of HLA matching

- on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals. *Transplantation* 50:146-150, 1990.
8. Bradley BA, Selwood NH, Klouda PT, Gilks WR, Gore SM, Ray TR, Moras D, Riggulsford M: Kidney transplants in the United Kingdom. En PI Terasaki (ed.): *Clinical Transplant 1986*, págs. 47-51 U.C.S.A. Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1987.
 9. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry-1991. En PI Terasaki, JV Cecka (eds.): *Clinical Transplants 1991*, págs. 1-12, UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1992.
 10. Núñez A, Villechenous E: *Trasplante renal en Andalucía. Informe 1984*. Ed. Junta de Andalucía, Sevilla, 1985.
 11. Gentil Govantes MA, Sánchez García F: *Trasplante renal en Andalucía, 1985-1990*. Edit. Consejería de Salud, Junta de Andalucía, Sevilla, 1991.
 12. Burdick JF, Diethelm A, Thompson JS, Van Buren CT, Williams GM: Organ sharing - Present realities and future possibilities. *Transplantation* 51:287-292, 1991.
 13. Najarian JS, Migliori RJ, Ascher NL, Payne WD, Duhn D, Sutherland DER, Fryd DS: Effects of HLA matching in cadaver renal transplants. *Transplant Proc* 20:249-256, 1988.
 14. Greenstein SM, Schechner RS, Louis P, Senit D, Matas A, Veith FJ, TE VA: Evidence that zero antigen matched cyclosporine treated renal transplant recipients have graft survival equal to that of matched recipients. *Transplantation* 49:2-232, 1990.
 15. Hardy MA: Prospective HLA typing is helpful in cadaveric renal transplantation-maybe? *Transplant Proc* 19:144-148, 1987.
 16. Barrientos A: ¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de órganos? *Nefrología* 19:144-148, 1987.
 17. Van Rood JJ: Prospective HLA typing is hepful in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 19:139-143, 1987.
 18. Takiff H, Iwaki Y, Cecka M, Terasaki PI: The benefit and underutilization of sharing kidneys for better histocompatibility. *Transplantation* 47:102-105, 1989.
 19. Plaza JJ: ¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de órganos? *Nefrología* 8:11-13, 1988.
 20. Cicciarelli J, Terasaki PI: Matching cadaver transplant achieve graft survival comparable to living related transplants. *Transplant Proc* 23:1284-1288, 1991.
 21. Sánchez García F, González Escribano F, Núñez A: Importancia de la compatibilidad HLA-B y DR en el trasplante renal de cadáver. Implicaciones en el cálculo del tamaño ideal de la lista de espera. *Nefrología* 9:40-47, 1989.
 22. Zhou YC, Cecka JM: Sensitization in renal transplantation. En PI Terasaki, JM Cecka (eds.): *Clinical Transplants 1991*, págs. 313-323. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1992.
 23. Touraine JL, Traeger J, Lefrancois N, Pouteil-Noble C, Betuel H, Garnier JL, Finaz J, Dubernard JM, Caillette A, Raffaele P: Renal transplantation at the University of Lyon. En PI Terasaki (ed.): *Clinical Transplant 1989*, págs. 229-238. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1989.
 24. Opelz G: Relevance of «remote positive» crossmatches and positive B-cell crossmatches in renal transplantation. *Transplant Proc* 22:1878-1880, 1990.
 25. Opelz GA: Collaborative Transplant Study Kidney Exchange Trial for Highly Sensitized Recipients. En PI Terasaki, JM Cecka (eds.): *Clinical Transplants 1991*, págs. 61-64. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1992.
 26. Gentil MA, Gili M, Pereira J, Sandoval E, Nájera E: Diferencias regionales en el tratamiento de la IRC en España. *Nefrología* 7:61-70, 1988.
 27. Cohen B: A survey of european donation and transplantation activities (1989 and 1990). En PI Terasaki, JM Cecka (ed.): *Clinical transplant 1991*, págs. 65-70. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1992.