

¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de riñones?

J. J. Plaza

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Después de más de veinticinco años, el trasplante renal es una terapéutica bien establecida y la alternativa lógica en el tratamiento de la uremia, pero sus resultados distan todavía bastante de ser satisfactorios.

En el pasado, basándose en la excelente evolución de los trasplantes de donante vivo en los que no existía ninguna diferencia en los antígenos de histocompatibilidad HLA-AB entre donante y receptor^{1, 2}, se aceptó que la identidad de este sistema era fundamental para la obtención de resultados similares en los trasplantes de cadáver, pero que debido a su enorme polimorfismo era necesaria la creación de grandes listas de espera en las que poder encontrar en cada caso el receptor idóneo para cada riñón disponible³.

Principalmente por este motivo, aunque luego pudieran apreciarse otras ventajas, surgieron organizaciones interhospitalarias de ámbito regional, nacional e internacional, que como el Eurotrasplante, fundado en 1976, y posteriormente otras muchas, tanto en Europa (Francia Trasplante, Scandia Trasplante, Italia Trasplante, UK Trasplante...) como en USA (SEOPF, New England Organ Bank, Los Angeles Transplant Society...), estaban estructuradas en base al intercambio de órganos, de forma tal que cualquier riñón obtenido en el ámbito de la organización era ofrecido, a través de un laboratorio central, al receptor con la mayor compatibilidad HLA-AB de los incluidos en la lista común.

A los pocos años de iniciada esta colaboración pudieron comprobarse los beneficios derivados de ella y así Opelz y Terasaki, en un estudio de más de 7.000 trasplantes de cadáver (1.º injerto) realizados en USA en 1979, observaron que la mayor identidad HLA-AB donante-receptor se acompañaba de los mejores resultados al año de evolución (cero incompat., 54 %; cuatro incompat., 42 %)⁴, resultados similares a los encontrados por Persijn en 2.000 pacientes del registro conjunto de la EDTA y del Eurotrasplante (cero incompat., 51 %; cuatro incompat., 32 %)⁵.

Además de la mayor supervivencia del injerto, la

disminución del número de crisis de rechazo y, por tanto, de los requerimientos de drogas inmunosupresoras (menos infecciones y menos hemorragias), llevaba consigo una menor mortalidad entre los pacientes HLA-AB más compatibles (72 % *versus* 54 %)⁵.

El descubrimiento del sistema DR a mediados de los setenta y la importancia de su aplicación clínica, señalada inicialmente por el grupo de Oxford⁶ y confirmada luego en numerosas publicaciones, tanto en las referidas a series aisladas como en las derivadas de estudios multicéntricos⁷⁻¹⁰, no hicieron sino confirmar la importancia de la histocompatibilidad, pero en este caso con el valor adicional de que al tener el HLA-DR un polimorfismo mucho más limitado que el HLA-AB, ofrecía la ventaja teórica de una mayor probabilidad de trasplantes compatibles con listas de espera menos numerosas.

A este respecto se ha calculado que considerando solamente 25 especificidades HLA-AB son necesarios 1.000 pacientes para que el 47 % puedan trasplantarse un riñón compatible¹¹, requiriéndose sólo 300, sobre ocho especificidades DR, para que el 95 % tengan la misma oportunidad¹².

Esta estimación, junto con la influencia positiva demostrada por la compatibilidad DR por sí misma, son razones para continuar apoyando el intercambio de órganos.

A principios de los ochenta, en plena euforia del efecto transfusional señalado por Terasaki en 1973, este autor creyó poder establecer que las transfusiones y la calidad de la atención médica («efecto Centro») eran los factores que tenían mayor influencia en la evolución de los trasplantes de cadáver, mientras que la identidad HLA, los anticuerpos, la edad, el sexo, la raza y la compatibilidad ABO eran factores secundarios, afirmando, no obstante, que el intercambio de órganos seguía siendo fundamental para obtener los mejores resultados, ya que éstos tienen una dependencia multifactorial y ninguno aisladamente puede emplearse como solución al problema del trasplante¹³.

Aproximadamente por la misma época se dispuso de la ciclosporina A como nuevo y potente inmunosupresor y a partir de los ensayos preliminares^{14, 15} se hizo patente que a pesar de algunos problemas derivados de su manejo, su efecto global era positivo y determinaba una marcada mejoría en la supervivencia del injerto (10-15 % al año). La confirmación

Correspondencia: Dr. J. J. Plaza Pérez.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
28040 Madrid.

de estos resultados por numerosos autores hizo concebir la esperanza de que esta droga podría resolver muchos o la mayoría de los problemas inmunológicos relacionados con el trasplante, haciendo innecesarias las otras dos «manipulaciones inmunológicas» demostradas más útiles hasta ese momento, esto es: la búsqueda de la mayor identidad HLA y las transfusiones pretrasplante.

Abandonar la búsqueda del receptor más compatible llevaba consigo la no necesidad de intercambiar riñones (reduciéndose así los gastos derivados del transporte) y el incremento de la utilización «in situ», gratificándose el esfuerzo del hospital extractor.

La supresión de las transfusiones por su parte disminuía el riesgo de infecciones vehiculadas por la sangre (virus de la hepatitis, CMV, VIH) y la posibilidad de formación de anticuerpos, que en el caso de los «hiperrespondedores» obligaba también a programas de intercambio de órganos.

En este punto quedaba, por tanto, en entredicho la necesidad de continuar o no con los programas de intercambio o si por el contrario el empleo de la ciclosporina los hacía innecesarios¹⁶.

La respuesta a esta disyuntiva debería venir a través de estudios que analizaran la influencia combinada de estos factores (compatibilidad HLA, transfusiones y ciclosporina) en la evolución de los trasplantes y a este respecto la información disponible en la actualidad es suficientemente amplia como para poder afirmar que el empleo de ciclosporina no anula el efecto beneficioso de la compatibilidad HLA, sino que ambos, de forma conjunta, mejoran los resultados.

Este hecho, que no siempre es aparente en las series menos numerosas¹⁷⁻¹⁹ se muestra claro cuando se analizan otras más amplias (10.000 enfermos en la serie de Opelz y 8.000 en la serie de Persijn)²⁰⁻²⁴. En ellas podrá discutirse si el efecto de la identidad HLA es sólo apreciable en los casos en los que se comparan pacientes sin ninguna incompatibilidad contra el resto de las combinaciones²¹ o si éste se da fundamentalmente en segundos trasplantes, en pacientes hipersensibilizados o en sujetos que comparten con el receptor antígenos de los loci B y/o DR^{20, 22-24}, pero en cualquier caso la aceptación de estos resultados obliga a seguir considerando el intercambio de órganos imprescindible para obtener los mejores resultados, en la idea de que la histocompatibilidad y la ciclosporina A tienen efectos aditivos en la supervivencia de los injertos renales de cadáver. Hasta tal punto parece hoy admitida la influencia de la histocompatibilidad en los resultados del trasplante, que en USA se pretende establecer, bajo responsabilidad de la UNOS (United Network for Organ Sharing), la obligación, bajo sanción federal, de utilizar estos criterios en todos los casos²⁵.

Si estos argumentos no fueran suficientes por sí

mismos para justificar la existencia de organizaciones interhospitalarias para el intercambio de órganos, el tiempo y la experiencia han demostrado que existen otras razones de peso para hacerlo (ya que potencian y mejoran los resultados globales) que resumidamente serían al menos las siguientes: 1) la posibilidad de trasplantar a los pacientes hipersensibilizados (Ac > 75 %) con enormes dificultades en listas de espera cortas para encontrar un donante con prueba cruzada negativa; 2) favorecer el trasplante de niños y de enfermos que por diversas razones médicas (por ejemplo, dificultad de acceso vascular) necesiten una solución con urgencia; 3) potenciar el máximo aprovechamiento de los riñones extraídos (donantes AB), así como las donaciones, ya que parece muy eficaz para motivar la decisión de los familiares que donan el que comprendan que los órganos se utilizan con criterios «éticos y científicos» que imposibilitan su utilización partidaria²⁶; 4) ofrecer a todos los pacientes las mismas oportunidades independientemente del centro al que pertenezcan, y 5) posibilitar la centralización de resultados para el análisis de series amplias bajo diferentes esquemas terapéuticos, así como el intercambio de técnicas y reactivos por los laboratorios de referencia que hagan más homogéneos los estudios de histocompatibilidad.

En definitiva, puede decirse con Terasaki²⁷ que el trasplante renal es una forma de medicina que requiere de la colaboración interhospitalaria y que en ningún otro campo como en éste el futuro del enfermo depende tanto del esfuerzo común de diferentes instituciones médicas.

Bibliografía:

1. Daussett J, Hors J y Bigot J: Etude genotypique de L'histocompatibilité HLA dans 91 greffe de rein. *La Presse Med* 77:1699-1704, 1969.
2. Terasaki PI, Usedeval DL y Mickey MR: Serotyping for homotransplantation; survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation* 5:1057-1070, 1967.
3. Ayoub G y Terasaki PI: Improved DR typing of cadaver donors by lymphocytes incubation. *Tissue Antigens* 18:58-68, 1981.
4. Opelz G y Terasaki PI: Cadaver Kidney Transplants im North America. Analysis 1978. *Dial Transplant* 8:167-172, 1979.
5. Persijn GG, Cohen B, Landbergen Q, D'Amato J, Selwood N, Wing A y Van Rood JJ: Effect of HLA-A and HLA-B matching on survival of grafts and recipients after renal transplantation. *N Engl J Med* 307:905-908, 1982.
6. Ting A y Morris PJ: Matching for B-cell Antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation. *Lancet* 1:575-577, 1978.
7. Ayoub B y Terasaki P: HLA-DR matching in multicenter singletyping laboratory data. *Transplantation* 33:515-517, 1982.
8. Madsen M, Graugaard B, Fjeldborg O, Petersen UP, Hansen HA y Kissmeyer-Nielsen F: The impact of HLA-DR antigen matching on the survival of cadaveric renal allograft. *Transplantation* 36:379-383, 1984.
9. Ting A y Morris PJ: Powerful effect of HLA-DR matching on

- survival of cadaveric renal allograft. *Lancet* 2:282-285, 1980.
10. Middleton D, Gillespie EL, Doherty CC, Douglas JF y McGeown MG: The influence of HLA-AB and DR matching on graft survival in primary cadaveric renal transplantation in Belfast. *Transplantation* 39:608-615, 1985.
 11. Jensen EB y Lamm LU: Renal transplantation and HLA-AB matching. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 42:203-205, 1977.
 12. Lamm LU: HLA-DR matching and pool size requirements. *Lancet* 2:775, 1980.
 13. Terasaki PI, Opelz G y Mickey MR: Clinical kidney Transplant. *Cell Immunol* 62:277-286, 1981.
 14. Calne RY, White DJG y Thiru S: Cyclosporine A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-1328, 1978.
 15. Starzl TE, Klintmalm GBC y Weil R: Cyclosporine A and steroid therapy in 66 cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet* 153:486-494, 1981.
 16. Goeken NE, Gonwa T, Schulak J, Nghiem D, Hunsicker L y Corry R: The adverse effect of Cyclosporine introduction on organ sharing and HLA matching. *Transplant Proc* XVII:2184-2186, 1985.
 17. Harris KR, Gosling DC, Campbell MJ, Sharman VL, Digard N, Tate DG, Gardner B y Slapak M: Azathioprine and Cyclosporina; Different tissue matching criterios needed? *Lancet* 2:802-804, 1985.
 18. Kahan BD, Van Boren CT, Flechner SM, Payne WD, Boilean M y Kerman RH: Cyclosporine Immunosuppression mitigates immunologic risk factors in renal allotransplantation. *Transplant Proc* XV:2469-2478, 1983.
 19. Taylor RJ, Andrews W, Rosenthal J, Carpenter B y Hakala TR: DR matching in cadaveric renal transplantation with Cyclosporine. *Transplant Proc* XVII:1194-1196, 1985.
 20. Opelz G, for the collaborative transplant study. Effect of HLA matching in 10.000 Cyclosporine treated cadaver kidney transplants. *Transplants Proc* XIX:641-646, 1987.
 21. Cicciarelli J, Terasaki PI, Cecka M y Mickey MR: Is Cyclosporine a match for tissue typing centers? Role of the zero HLA-A, B and DR mismatch effect. *Transplant Proc* XIX:647-649, 1987.
 22. Cats S: Effect of Cyclosporine A in kidney transplantation en Terasaki PI ed. Clinical kidney transplant 1985. Los Angeles UCLA tissue typing Laboratory 217-226, 1985.
 23. Opelz G, for the collaborative Transplant Study. Effect of HLA matching, blood transfusion and presensitization in Cyclosporine treated kidney transplant recipients. *Transplant Proc* XVII:2179-2183, 1985.
 24. Persijn GG, De Lange P, D'Amaro J, Cohen B, Liebelt P, Hendriks GJF y Van Rood JJ: Eurotransplant Part II. The Cyclosporine era. 1981-1985, en Terasaki PI ed. Clinical Kidney Transplant 1986. Los Angeles UCLA tissue typing Laboratory 99-107, 1986.
 25. UNOS Sets criteria for organ procurement transplantation network. *Contemp Dial and Nephrol* 18, 1987.
 26. Barnes BA: Experience of the New England Organ Bank en: Terasaki PI ed. Clinical Kidney transplant 1986. Los Angeles UCLA tissue typing laboratory 53059, 1986.
 27. Terasaki PI, Cecka JM, Berne T, Brennan P, Cohen JL y Dianko E: The Los Angeles Transplant Society, en Terasaki PI ed. Clinical kidney Transplant 1986. Los Angeles UCLA tissue typing Laboratory 61-67, 1986.