

¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de riñones?

A. Barrientos

Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

Aun cuando la existencia de organizaciones de intercambio de órganos para el trasplante renal no es un hecho reciente, sí lo es, por un lado, el que por primera vez hayan saltado a la literatura médica posturas firmes pero discordantes sobre su valor¹⁻⁴. Por otra parte, se están iniciando los primeros pasos para reglamentar e implantar de forma obligada su funcionamiento en algunos países. Parece así procedente que NEFROLOGÍA se ocupe de este tema, abordándolo desde posturas distintas.

Afirmar por mi parte que la histocompatibilidad es irrelevante en los trasplantes renales sería una clara necesidad. Aun cuando existen opiniones controvertidas, la mayoría de la evidencia acumulada en estudios de grandes poblaciones indica que tiene efectos beneficiosos en el futuro a corto y largo plazo del injerto. No es, por tanto, ese punto concreto de histocompatibilidad sí o no el que voy a desarrollar, más bien quiero centrarme en la influencia que el efecto beneficioso de la histocompatibilidad pueda tener para primar sobre otros aspectos importantes del trasplante renal. En otras palabras, ¿es la histocompatibilidad y su beneficio secundario tan importante como para desviar a su favor la balanza en la que actualmente se mueve el mundo del trasplante renal, haciendo caso omiso de otros aspectos, como pudieran ser problemas logísticos de organización de grandes grupos de intercambio, intereses de hospitales extractores, influencias de la ciclosporina, el efecto centro o el problema de la reposición de órganos cedidos y no recuperados, etc? Es en este contexto en el que creo que de momento parece prematuro el planteamiento de rígidos programas de intercambio presididos por criterios inmunológicos, que hasta el momento en nuestro país, donde existe ya una muy importante experiencia en el trasplante renal, no se han practicado.

A la hora de revisar someramente el papel del sistema HLA y su influencia en la supervivencia del injerto renal procedente de cadáver, es fundamental distinguir en primer lugar entre la compatibilidad en los antígenos de clase I y la de los antígenos de clase II. Se puede afirmar actualmente que las grandes ex-

pectativas que se depositaron en los antígenos de clase I con respecto a la compatibilidad y su influencia en la viabilidad del injerto, se han visto en gran medida defraudadas. Ha existido efectivamente una gran controversia entre unos estudios y otros. Así aquellos efectuados por grupos europeos, fundamentalmente nórdicos, han mostrado resultados muy alentadores, en tanto que otros más amplios, tanto en Europa (EDTA) como sobre todo en USA, mostraron escasa correlación entre el grado de compatibilidad en los locus A y B y la evolución del injerto⁵⁻⁷. Más recientemente parece alcanzarse un cierto consenso en el sentido de que la máxima compatibilidad A, B, en comparación con la menor en estos locus, esto es, entre los dos extremos del espectro, muestra una diferencia en la supervivencia al año de un 10 % a favor de los primeros⁸. Una de las posibles causas que pudieran explicar la diferencia de resultados reportados en Gran Bretaña y países escandinavos con respecto a Estados Unidos, podría ser la amalgama de distintas etnias que forman este último país con la consiguiente y mayor heterogeneidad antigénica en los grupos y subgrupos de estos antígenos de clase I. De ahí podría extrapolarse el escaso interés que podría tener un programa de intercambio inmunológico de riñones que abarcara distintos países europeos, aun cuando las distancias en tiempos de vuelo entre ellos no sean grandes.

Otra cosa distinta es la evidencia acumulada con respecto a la tipificación HLA-DR^{9, 10}. La identidad en ambos DR proporciona una supervivencia del injerto notoriamente más alta que con una o dos incompatibilidades, existiendo poca diferencia entre los dos últimos supuestos⁸. También parece que las identidades B y DR son sumatorias. Pues bien, ciñéndonos ahora a todo el sistema HLA, antígenos de clase I y II, estimaciones recientes, si bien teóricas pero asentadas sobre la experiencia del servicio de trasplante del Reino Unido, muestran que con una población receptora de 3.000 pacientes, sólo el 60 % de ellos podrían aspirar a una buena compatibilidad. Con 5.000 pacientes esta cifra ascendería al 78 %⁴. Sin hablar de otros problemas sobre los que luego entraré, las dificultades de organización, que tan enorme programa de intercambio supondría, ha llevado a Hunsicker a afirmar que «pocos piensan que la ventaja en la supervivencia que obtendrían el 50 % de los pacientes son merecedoras del trabajo,

Correspondencia: Dr. Alberto Barrientos Guzmán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Carlos.
28040 Madrid.

gastos y retraso en el tiempo que condicionaría. Por esta razón, pocos centros ponen en la actualidad mucho énfasis en la compatibilidad HLA en el paciente normal en la lista de espera» (8). En la misma línea argumental respecto a los programas de intercambio, Sanfilippo afirma que «aunque los programas de intercambio nacional e internacional proporcionan un medio para identificación de los pacientes con mejor histocompatibilidad, el tiempo y los gastos que se requieren han resultado en un menor énfasis en el tipo HLA A,B»⁸⁻¹⁴.

La compatibilidad en el locus D ofrece otras perspectivas, ya que al ser mucho más corto el panel de antígenos las probabilidades de conseguir una buena identidad con listas de receptores más reducida, es mayor. Aun así, en un país como Gran Bretaña, con un servicio nacional de trasplantes funcionando desde 1972, el índice de intercambio con buena compatibilidad, en 1984 fue sólo del 24 %⁴. Es necesario resaltar el hecho de que es un país relativamente pequeño y muy bien comunicado. Por ello habrá que atribuir esas dificultades en el intercambio a la existencia de otras razones y puntos de vista, distintos a los puramente inmunológicos. Así, Salaman desde Cardiff (Irlanda está incluida en el programa de trasplante del Reino Unido) llega a afirmar en junio de 1987² que «durante 1985 y 1986 hemos obtenido muy poco beneficio del intercambio de órganos bajo las reglas del UKTS». Autores del grupo de la SEOPF (South Eastern Organ Procurement Foundation) dicen que el número de riñones que una vez extraídos no son utilizados es mucho más alto en aquellos programas en los que hay una activa política de intercambio y aducen «la inseguridad que el centro receptor puede tener acerca del riñón donado. Cirujanos y nefrólogos confían más en los riñones que ellos han extraído y evaluado que en la experiencia y juicio de otros equipos»¹¹.

Independientemente del beneficio que una buena compatibilidad añadiría a los trasplantes renales si se hiciesen programas de intercambio inmunológico en los que todos los riñones extraídos entraran en la distribución, existen una serie de problemas prácticos, logísticos o como queramos denominarlos que están ahí y que merecen ser sometidos a consideración. Así, por ejemplo, partiendo de la actual realidad española en la que existen un número importante de centros de tipificación, ¿cómo coordinar e interrelacionar esos centros?, ¿son los resultados de tipificación antigénica intercambiables? No sería de extrañar que no lo fueran, dado que existe evidencia en este sentido en otros países³. Si aceptamos la evaluación teórica del Servicio de Trasplantes del Reino Unido de que son necesarios 3.000 receptores para que entrando todos los riñones en el programa de intercambio se beneficien el 60 % de los pacientes, ¿debería el supuesto programa abarcar a toda nuestra

nación o qué zonas geográficas se harían? La pregunta anterior tiene una importancia vital al plantearnos la isquemia fría que el aumento en la población receptora y, por lo tanto, en las distancias geográficas y en las dificultades de comunicación condicionarian. Dadas las características geográficas de nuestro país, si las distancias son importantes, las posibilidades de trabajar con una muestra de sangre, recién extraída para la última prueba cruzada, se dificultarían, por lo que habría que funcionar con sangrados previos acumulados. En este sentido, Salaman² refiere que la mayoría de las pruebas cruzadas efectuadas con los sueros de sus pacientes en el centro extractor del cual procedía el riñón y que habían sido negativas, fueron positivas al repetir las de nuevo en su propio centro. Otra posibilidad sería que pacientes o sangres viajaran rápidamente al centro de tipificación donde se dispone de las células del donante. Esto, al margen de complicar extraordinariamente el trabajo, podría en disyuntiva cambiar las actuales políticas de prueba cruzada con sangre obtenida poco antes del injerto. Sabemos actualmente que la prueba cruzada realmente importante es la última. ¿Cuántos pacientes serían desechados por prueba cruzada positiva en sueros extraídos varios meses antes y que podían ser negativos en el momento del injerto?

Aun con una aceptación parcial en la política de intercambio por criterios inmunológicos (esto es, una práctica en la que sólo uno de los riñones es ofrecido a la lista común), que una vez convencidos de su idoneidad parecería contradictoria, ¿cómo conciliar los intereses de hospitales de gran capacidad extractora y pequeña lista de espera con aquellos otros con gran lista de espera y menor capacidad extractora? Es necesario recordar aquí que en Madrid se produjo la excisión de dos hospitales de una organización de intercambio por razones que en su momento se estimaron de desequilibrio en el balance de riñones. En Cardiff, Salaman dice: «Nuestra aceptación de las reglas del UKTS ha supuesto que hemos exportado en los dos últimos años 12 riñones más. Nos preguntamos si es razonable continuar con esos intercambios para obtener lo que parece un beneficio marginal»². Efectivamente, el balance de órganos tiene una importancia grande bajo un punto de vista médico y bajo un punto de vista funcional. Bajo la primera perspectiva, sin duda, los equipos con gran capacidad extractora se verían desincentivados al ver cómo su trabajo extractor (el más importante en cualquier política de trasplantes) no se traduce en la compensación profesional que supone la realización del trasplante a sus propios pacientes. Eso podría redundar en una disminución en las extracciones. Bajo el segundo punto de vista, hay que tener en cuenta que hasta ahora el Instituto Nacional de la Salud ha estado incentivando la extracción y el injerto de forma individual y es probable que en un futuro esa incenti-

vación venga presidida por criterios de productividad. ¿Cómo conciliar este aspecto en aquellos hospitales grandes extractores con aquellos de menor capacidad? Es necesario reconocer que este problema existe. Si queremos resolverlo, lo peor sería ignorarlo.

Una política de distribución parcial de los riñones disponibles por criterios inmunológicos (uno sí y otro no), insisto que entra en contradicción frontal con la filosofía que debería presidir el programa. Si esta es buena, lo será siempre, y no sólo para el 50 % de los riñones. ¿Por qué si se extraen dos riñones de un cadáver uno de ellos es enviado a otro hospital, donde encontrará un receptor inmunológicamente bueno, en tanto que el otro será injertado en el propio centro extractor donde es menor probable que encuentren un receptor de la misma idoneidad que el anterior? Si la inmunología debe presidir nuestra política, ¿qué se haría con los riñones que no encuentran receptor inmunológico idóneo, se desecharían o se pondrían? En el último caso de nuevo violentaríamos el principio fundamental que justificaría el intercambio.

Llevado a sus últimas consecuencias el intercambio inmunológico, nos encontramos con el problema de la reposición de órganos a los centros grandes extractores. Inmersos en una política que prime fundamentalmente la inmunología, es muy difícil esa reposición, salvo que se utilicen mecanismos compensatorios que la violen, remitiendo todo tipo de riñón a un centro en claro desbalance. Otra posibilidad sería el trasvase de parte de la lista de receptores a esos centros. Esta quizá pudiese ser la solución, pero ¿están los hospitales dispuestos a readaptar las dimensiones de sus listas de espera en función de su capacidad extractora? Me temo que no.

Estimaciones de la SEOPF, respecto al porcentaje de riñones no utilizados por los numerosos centros adheridos a esta organización en comparación con las cifras del grupo de Minnesota, demuestran que cuanto más importante es el número de centros mayor es el porcentaje de riñones desechados¹¹.

Las nuevas prácticas de preparación del receptor y la ulterior llegada de la ciclosporina al armamentario terapéutico, han inducido cambios adicionales que le llevan a Alexander a afirmar que «el intercambio de órganos entre los miembros de la SEOPF se ha visto recortada marcadamente desde la introducción de la ciclosporina». Este autor y cols. revisan, sobre una población de 3.600 trasplantes, la ulterior evolución de los riñones que viajan con criterios inmunológicos comparándola con la de los injertos locales con peor histocompatibilidad. Pues bien, los grupos tratados con ciclosporina tenían la misma supervivencia, ya fuesen intercambiados (tres-cuatro identidades) o locales (cero, uno, dos antígenos comunes). Estos datos les llevan a concluir que «la histocompatibilidad debe continuar siendo una consideración,

pero no existe evidencia para que sea utilizada como base para el intercambio a menos que el tiempo de isquemia pueda ser acortado»¹². Harris y cols.¹³ encuentran que los pacientes con incompatibilidad HLA van mejor en tratamiento con ciclosporina que aquellos con buena tipificación; en la azatioprina sí es evidente el papel de la compatibilidad en la evolución del injerto.

Asociado a este último efecto podría estarlo el así llamado «efecto centro». Este último es algo difícilmente analizable, pero que puede ser asimilado a la calidad asistencial global de la institución y equipo. Pues bien, constatada su existencia en la estadística final de un centro, es difícil que éste, si a su vez está siendo un activo extractor, pueda ser convencido de participar en un programa de intercambio que abarque grandes zonas, o incluso el país entero, invocando unos resultados aditivos a los que él ya ha logrado. Muy por el contrario, sólo verá en su integración un mecanismo de distracción de parte de sus extracciones.

Un programa de intercambio amplio, como el que se está estudiando en USA, a través de la conversión del UNOS en el Organ Procurement and Transplant Network, es algo de la suficiente envergadura como para implicar a la Administración española en su diseño y adecuada dotación de recursos. De lo contrario, nos encontraríamos como al presente, funcionando a expensas del celo y voluntarismo de los miembros de los equipos de trasplante. Si pensamos en el número de órganos y sangres que viajarían por vía aérea, ¿habría que seguir pidiendo favores en aeropuertos y líneas aéreas o recurriendo a la abnegación del Ejército del Aire?

En definitiva, y sin entrar, porque lo creo distinto, en el problema de niños e hiperinmunizados, y dando por sentado el efecto positivo de la compatibilidad, para que éste pudiese ser ofertado a un alto porcentaje de los pacientes, sólo sería factible a través de un amplio programa probablemente nacional, con grandes dificultades logísticas, de coordinación y de lesión de intereses, por todo lo cual puede que de momento no se muestre útil. Su fracaso, por otro lado, tendría a corto plazo efectos negativos en el número de extracciones efectuadas en el país. Podríamos aplicar aquí el conocido refrán de que lo mejor podría ser enemigo de lo bueno. No podemos olvidar que con buenos resultados de supervivencias medias nuestro país se ha colocado en un lugar de vanguardia europeo, sin practicar mayoritariamente programas de intercambio inmunológico y cuando se ha hecho de forma parcial.

Un pequeño comentario final en el sentido de que de forma absolutamente legítima las posturas de inmunólogos y el resto de los médicos de las unidades de trasplante pueden en este punto concreto ser discordantes, lo que aparece claro, revisando la literatu-

ra que trata estos temas, siendo los primeros más proclives a los intercambios inmunológicos que nefrólogos y cirujanos, menos dispuestos a ello.

Bibliografía

1. Reunión del Comité de expertos en histocompatibilidad del Consejo de Europa. Leyden. Holanda, pág. 28, 1987.
2. Salaman JR y Ross WB: Exchanging Kidney Transplant is it worth it? *Lancet* I:1480-1481, 1987.
3. Bradley BA: *Lancet* II:47, 1987.
4. Gilks WR, Bradley BA, Gore SM y Klouda PT: *Transplantation* 43:669-674, 1987.
5. Thorsby E, Moen T y Solheim BG: Influence of HLA matching in primary cadaveric kidney transplantation: Experience from one Scandiatransplant Center. *Tissue Antigens* 17:83-87, 1981.
6. Van Hoofs JO, Van Es A y Persijn GG: Cadaveric graft survival, clinical course, blood transfusion, HLA (A,B) match and DR match in adult patients in one centre. *Proc EDTA* 16:359-363, 1979.
7. Ascher NL, Simmons RL y Fryd D: Effects of HLA: A,B on success of cadaver grafts at a single centre. *Transplantation* 28:172-177, 1979.
8. Hunsicker LG, en *Renal Transplantation*, Editors Garavoy MR, Guttman RD. Editorial Churchill Livingstone, pág. 35, 1986.
9. Ting A y Morris PJ: Powerful effect of HLA DR matching on survival of cadaveric renal allograft. *Lancet* 2:282-284, 1980.
10. Ayoub G y Terasaki D: HLA-DR matching in multicenter, single-typing laboratory data-transplantation 33:515-521, 1982.
11. Lucas BA, Vaughn WK, Spees EK y Sanfilippo F: Identification of donor factors predisposing to high discarded rates of cadaver kidneys and increased graft loss within one year post-transplantation-SEOPF 1977-1982. *Transplantation* 43:253-258, 1987.
12. Alexander JW, Vaughn W y Pfaff WW: Local use of kidney with poor HLA matches is as good as shared use with good matches in the cyclosporine era. XIth International of the International Society of Transplants.
13. Harris KR, Gosling DC, Campbell MJ, Sherman VL, Digard N, Tate DG, Gordner B y Slapak M: Azathioprine and cyclosporine: different tissue matching criteria needed? *Lancet* II:802-805, 1985.
14. Sanfilippo F, Vaughn WK, Light JA y Lefor WM: Lack of influence of donorrecipient differences in subtypic HLA-A,B, antigens (Splits) on the outcome of cadaver renal transplantation. *Transplantation* 39:151-156, 1985.