

Supervivencia del trasplante renal a largo plazo: variables relevantes

M. C. Rementería, M. E. Moreno y J. M. Kreisler

Por la Asociación Madrid-Trasplante.
Servicio de Inmunología del Hospital Puerta de Hierro.

RESUMEN

El análisis de los resultados clínicos de 681 trasplantes renales de donante-cadáver realizados durante el período 1982-89 por los hospitales que integran la asociación Madrid-Trasplante nos ha permitido evaluar las principales variables que afectan significativamente la supervivencia del injerto. El tratamiento con Ciclosporina A (CsA), el grado de compatibilidad HLA y la tasa de anticuerpos anti-HLA circulantes en el receptor superior al 50% en el momento del trasplante con las variables que inciden de forma estadísticamente valorable. Por el contrario, otras como: grupo ABO, edad del donante y receptor, enfermedad primitiva, tiempo de isquemia fría y transfusiones, no parecen tener una influencia valorable, si bien el tamaño de la casuística para cada subgrupo no permite ser concluyente.

Las diferencias de supervivencia del injerto a los cuatro años oscilaron de un 88% en los casos de alta compatibilidad (≥ 4 identidades HLA - A + B + DR) y tratamiento con CsA a un 50% en los casos de baja compatibilidad (< 4 identidades) y tratamiento sin CsA ($p < 0,01$). Entre los casos tratados con CsA, la alta compatibilidad indujo una diferencia favorable del 16%, y en los casos no tratados con CsA, del 25%. Entre los casos de alta compatibilidad, el tratamiento con CsA mejoró la supervivencia un 13%, mientras que en los de baja compatibilidad fue del 22%.

El estudio presentado sustenta nuestro esfuerzo para realizar mediante la selección del receptor y el intercambio de órganos el mayor número posible de trasplantes HLA compatibles, y enfatiza el beneficio que se logra tanto para los enfermos como para paliar la escasez de donaciones.

Palabras clave: *Trasplante renal. Supervivencia a largo plazo.*

LONG-TERM GRAFT SURVIVAL IN RENAL TRANSPLANTATION: RELEVANT VARIABLES

SUMMARY

The clinical outcome of 681 cadaver-donor kidney transplants performed during the period 1982-89 at the hospitals participating in the MD-TX Association has been analyzed in order to evaluate the main variables influencing graft survival. Treatment with cyclosporin A (CsA), HLA compatibility and a recipient serum titer of anti-HLA antibodies higher than 50% at the time of transplant were statistically significant variables. On the other hand, others such as ABO group, donor and recipient ages, original recipient di-

Correspondencia: Dr. J. M. Kreisler.
Servicio de Inmunología.
Hospital Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid.

sease, cold ischemia time, and number of transfusions do not appear to exert significant influence, although the sample size for each group is insufficient for marking a conclusive assessment.

Four-year graft survival ranged between 88 % for those transplants with high HLA compatibility (> 4 A + B + DR identities) treated with CsA and 50 % for those transplants with low HLA compatibility (<4 identities) not treated with CsA ($p < 0.01$).

Among the CsA-treated transplants, high HLA compatibility improved graft survival by 16 %, while in those treated with CsA, improvement was 25 %. Among the transplants with high HLA compatibility, CsA treatment improved survival by 13 %, while in those with low HLA compatibility, improvement was 22 %.

The present study justifies our efforts to achieve HLA compatible transplants as often as possible through recipient selection and organ exchange, and it emphasizes both the benefits for the patient and its role in overcoming the shortage of organ donations.

Key words: **Renal transplant. Long term survival.**

Introducción

Posiblemente, en la evaluación de los parámetros que pueden influir en el trasplante renal existen dos periodos evolutivos de alta significación. Uno es la evaluación durante el primer año y el otro al cabo de un número de años significativamente prolongado: con respecto al primer año, es conocido que este periodo es crítico, y así se ha podido observar que de esta evolución inmediata pueden derivarse importantes conclusiones para el futuro de los trasplantes renales¹. En cuanto al periodo evolutivo a largo plazo, obviamente éste puede ser considerado en progresivos momentos; sin embargo, ateniéndose a los estudios realizados en cuanto a la vida media de los trasplantes renales de donante-cadáver², parece razonable considerar que un periodo de siete años es un buen jalón para reevaluar aquellas variables que mayor influencia puedan tener en la supervivencia del injerto.

Como ha sido mencionado por algunos autores^{3, 4}, la principal y universal dificultad de obtener suficientes órganos para trasplantar obliga, además de por otros lógicos motivos, a procurar que los riñones aprovechables produzcan los mejores resultados posibles. Cualquier medida que, sin entorpecer el desarrollo de un programa activo de trasplante renal, pueda mejorar significativamente los resultados cualitativos contribuirá a paliar la situación cuantitativa siempre deficitaria, sin que haga falta hacer mención a otros beneficios médicos, sociales, laborales y económicos, para recomendar su implantación.

En el presente trabajo tratamos de analizar aquellas variables que por su interés y aplicabilidad han ejercido mayor impacto en nuestra casuística tras una evolución de siete años, tanto de forma independiente como interrelacionada. Asimismo contrastamos estos resultados con lo hallado en el primer periodo evolutivo. En aquellos casos en que la variable analizada no ha podido someterse a un seguimiento de tan largo tiempo de observación (v.q. Ciclosporina) se analiza la misma en el periodo evolutivo máximo posible. Como se expone a continuación, los factores o variables que se han mostrado más signi-

ficativos en este estudio han sido el grado de compatibilidad HLA y el tratamiento con Ciclosporina A.

Material y métodos

Casuística

Se han analizado 681 primeros trasplantes de donante-cadáver realizados durante el periodo de 1982 a 1989. El número de casos de cada periodo se distribuye como sigue: año 82 (47), año 83 (105), año 84 (92), año 85 (117), año 86 (115), año 87 (100), año 88 (68), año 89 (37). Con respecto al número de casos según edades donante-receptores su distribución es la siguiente: DN-RA (119), DA-RN (31), DA-RA (487), DN-RN (23). La diferencia de 21 casos son edades de donante desconocidas, lo que supone su no inclusión en el estudio. Estos trasplantes han sido realizados por los hospitales integrantes de la Asociación Madrid-Trasplante: H. Gregorio Marañón Adultos e Infantil, H. Puerta de Hierro, H. Fundación Jiménez Díaz, H. Militar del Aire y H. Militar Gómez Ulla (Madrid) y H. V. de la Arrixaca (Murcia). Los datos sobre la evolución clínica de cada enfermo trasplantado fueron informados a los tres, seis y doce primeros meses y anualmente después mediante protocolo estándar cumplimentado por el nefrólogo responsable del programa en cada hospital.

La edad media de los receptores y donantes infantiles es $11,1 \pm 3,8$ y $9,5 \pm 5,1$ años respectivamente.

Tipaje HLA y selección

Todos los casos trasplantados fueron estudiados serológicamente para determinación de su fenotipo HLA por el mismo laboratorio, mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad⁵ empleando un panel de sueros específicos de diferente origen (propios, intercambios con otros laboratorios nacionales y extranjeros y comerciales) que

permitieron reconocer las siguientes especificidades: HLA A1, 36, 2, 3, 9, 23, 24, 10, 25, 26, 34, 11, 28, 29, 30, 31, 32, 33; B51, 52, 7, 8, 12, 44, 45, 13, 14, 65, 15, 62, 63, 16, 38, 39, 17, 18, 21, 49, 50, 22, 55, 56, 27, 47, 35, 53, 40, 48, 60, 61, 41; CW1, W2, W3, W4, W5, W7; BW4 y BW6; DR1, 3, 4, 5, 7, 9, W10, W8, DRW52, DRW53; DQW1, W2, W3, W4, W7. Asimismo, todas las pruebas cruzadas y screening de acs. circulantes previas a los trasplantes fueron realizadas por el mismo laboratorio.

La selección de los receptores idóneos ante cada donante se realizó con un Ordenador Digital MICRO PDP-11/23 y mediante un programa original (DONANT). Los criterios de prioridad en la selección, aunque a lo largo del tiempo han sido modificados y modulados según las decisiones adoptadas mancomunadamente por los médicos responsables del programa de trasplante renal, básicamente se han fundamentado en las siguientes líneas directrices: 1. De cada donante, un riñón se ofrece al «pool» de enfermos y se somete a selección general, mientras que el otro riñón es trasplantado por el centro generador según criterios similares aplicados exclusivamente a sus propios enfermos. 2. Las prioridades de mayor peso en la selección han sido: edad infantil del receptor, tasa de Acs. circulantes superior o igual al 75 %, grado de compatibilidad HLA, tiempo en diálisis, isogrupo ABO, edad, etc. En los dos últimos años se modificó el sistema de selección (DONANT) de tal manera que ante la situación de existir dos enfermos niños, dos hiperinmunizados y/o dos receptores de máxima identidad HLA, los dos riñones del donante son ofertados a dichos enfermos independientemente de su ubicación hospitalaria. Por el contrario, de no cumplirse estas premisas y de no haber ningún receptor como mínimo con tres identidades HLA, los dos riñones son de libre disposición del hospital generador.

Cálculos estadísticos

La población considerada son 681 primeros trasplantes, realizados entre 1982-89 donante cadáver.

Las curvas de supervivencia actuarial han sido realizadas según el método de Kaplan-Meier, las valoraciones de p según Mantel-Cox y Wilcoxon generalizado. El análisis multivariable ha sido realizado según el método de Cox con el programa P2L del paquete estadístico BMDP, considerando evolución a siete años.

Resultados

En este análisis se han considerado las siguientes variables: edad del receptor, del donante, sexo donante y receptor, tiempo de isquemia fría, tasa de AcS. circulantes, transfusiones, enfermedad originaria del receptor, grupo ABO, grado de compatibilidad HLA y tratamiento

inmunosupresor sin o con Ciclosporina. El tamaño de la muestra observada en algunas ocasiones no ha permitido realizar ciertos subgrupos que pudieran resultar de posible interés. En el caso de las series con y sin Ciclosporina no se han tenido en cuenta el resto de las drogas que configuran el protocolo inmunosupresor, valorándose exclusivamente la variable mencionada.

Edad del receptor y del donante

Para evaluar este factor en los receptores se han determinado tres series. La primera recoge los trasplantes realizados en enfermos de dieciséis a treinta y nueve años, la segunda en enfermos de cuarenta a cincuenta y nueve y la tercera en enfermos con sesenta o más. Para evaluar el factor edad del donante se consideró un solo límite de edad (niño/adultos) y se subdividieron en cuatro series según fueran: donante/receptor niño (DN/RN), donante/receptor adulto (DA/RA), donante adulto/receptor niño (DA/RN) y donante niño/receptor adulto (DN/RA).

En las figuras 1A y B se muestran las curvas de supervivencia referidas a cada una de las series mencionadas, pudiéndose observar que la edad del receptor no produjo diferencias significativas, si bien en la serie > 60 años el decaimiento de la curva en los primeros períodos fue más rápida. En cuanto a la categoría cronológica del donante, se observa que los trasplantes DN/RN tuvieron peor evolución que el resto de las series, aunque esta diferencia, que ha sido significativa en períodos evolutivos más cortos, pierde su valor a siete años. En contraste, los trasplantes DA/RN mostraron una destacada mejor supervivencia.

Grupo ABO

En la figura 2A se exponen las curvas de supervivencia correspondientes a todas las series posibles y observadas. Tampoco la evaluación de este parámetro permite encontrar diferencias significativas a pesar de que se observan mejores resultados con respecto al grupo cero en la serie de trasplantes isogrupo que en aquellas solamente compatibles.

Sexo del donante y del receptor

En la figura 2B se muestran las supervivencias de las cuatro series posibles, observándose que la serie donante femenino/receptor femenino (DF/RF) muestra una supervivencia significativamente más baja ($p < 0,05$). Este hallazgo, que no se observa en la serie DM/RF, resulta de difícil explicación, pues no pueden ser esgrimidos los dos factores que son considerados generalmente, bien sea por razones de mayor hipersensibilidad del RF, bien sea

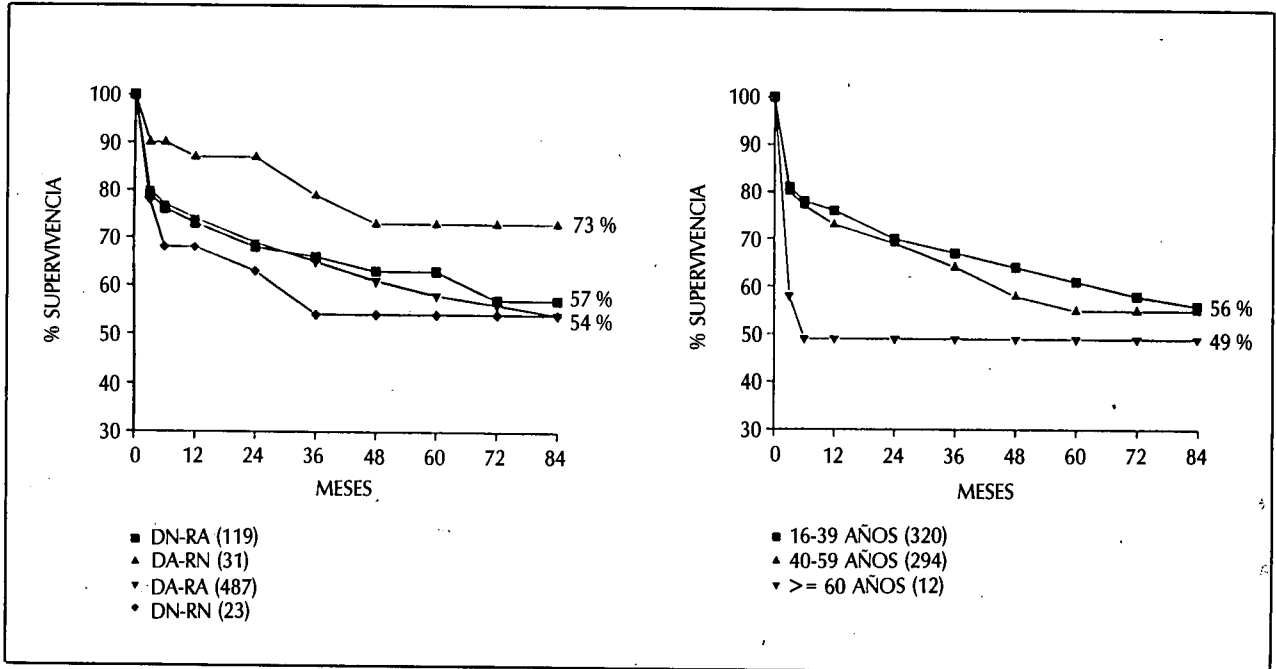


Fig. 1 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia (edad).
 (A) Comparación de los trasplantes con donante niño (DN) y con donante adulto (DA) en receptor niño (RN) y receptor adultos (RA).
 (B) Comparación de las evoluciones de los trasplantes según la edad del receptor.
 Entre paréntesis, número de casos observados.

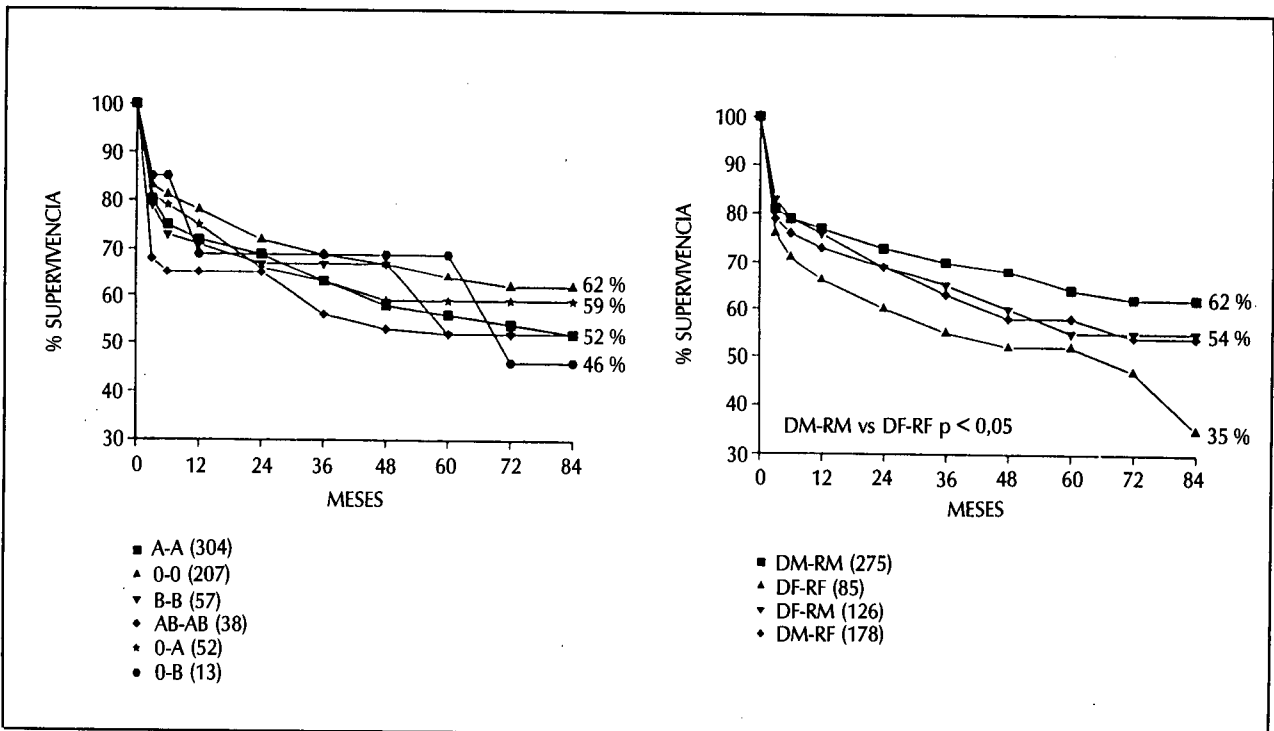


Fig. 2 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia.
 (A) Según grupo eritrocitario.
 (B) Según sexo (DM y RM: Donante/receptor masculino; DF y RF: Donante/receptor femenino).

por razones de mayor incompatibilidad ligada al sexo en el caso de DM.

Enfermedad originaria del receptor

Se han podido establecer seis series en base al diagnóstico previo de la enfermedad de origen de los receptores.

En la figura 3A se observa que no hay diferencias significativas entre las series, observándose que la serie diabetes, aunque el número de casos es pequeño, no tiene peores resultados que las otras patologías.

Tiempo de isquemia fría

Se han considerado dos series según que el trasplante se hubiese realizado con un riñón conservado en frío y perfundido con solución EuroCollins más o menos de 24 horas. En la figura 3B se observa que no existe ninguna diferencia de supervivencia entre ambas series en ningún momento evolutivo.

Transfusiones

El posible efecto de las transfusiones se ha valorado en cuatro series según que los receptores hubiesen recibido antes del trasplante: cero, de uno a 10, de 11 a 20 o más de 20 transfusiones. La serie de cero transfusiones

es una muestra muy reducida por dos principales razones: de un lado, la política transfusional mantenida durante la última década, y de otro, la necesidad clínica. Además, solamente se han considerado aquellos casos que han podido ser verificados minuciosamente, pues en la práctica diaria es conocida la dificultad que existe para poder asegurar que los enfermos no han recibido nunca una transfusión. Dado el tamaño de la muestra en esta serie, no valoramos su resultado, aunque se analice, pues la «paradójica» supervivencia de esta serie con respecto a las otras puede estar sometida a un sesgo involuntario. En cualquier caso, en la figura 4A se puede observar que no se hallan diferencias significativas entre ninguna de las series.

Tasa de anticuerpos circulantes

En la figura 4B se desglosan los casos de trasplantes en hiperinmunizados (H3: Tasa máxima > 75 %), pudiéndose observar que aquellos casos que en el momento del Tx tenían una tasa > 50 % de Acs. tienen una peor evolución que los que su tasa en el momento del Tx era < 50 %.

Grado de compatibilidad HLA

Esta variable ha sido analizada en base al número de antígenos HLA de las series alélicas A, B y DR que el receptor comparte con el donante, es decir, número de

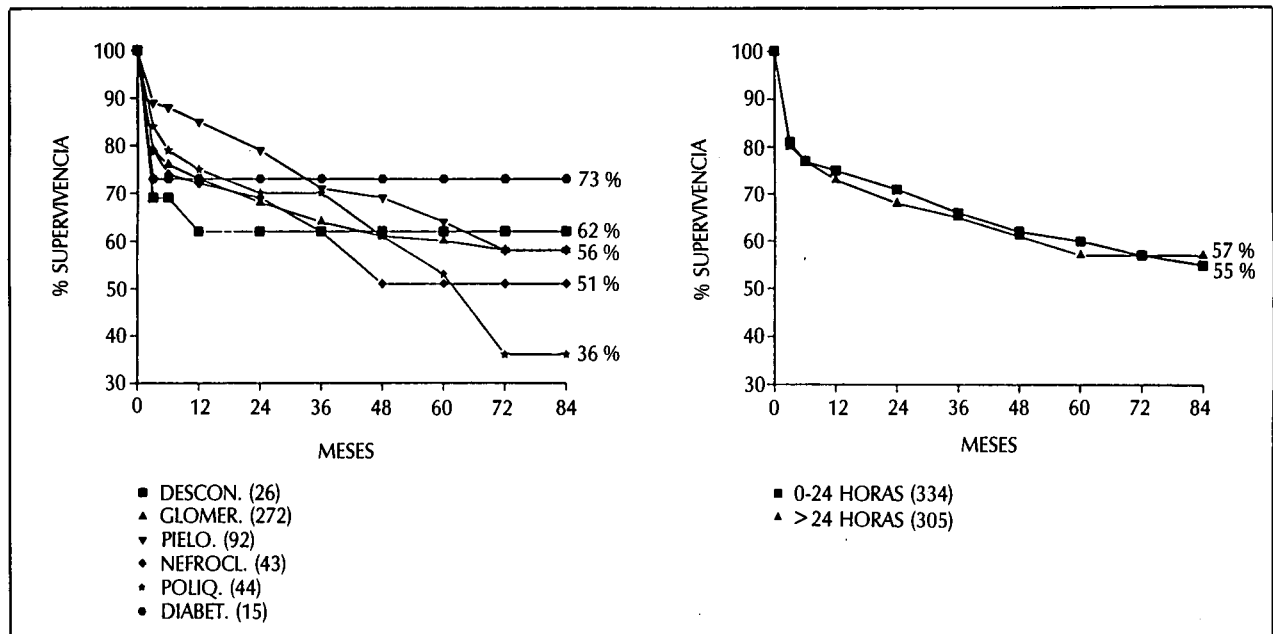


Fig. 3 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia. (A) Según enfermedad primitiva del receptor. (B) Según tiempo de isquemia.

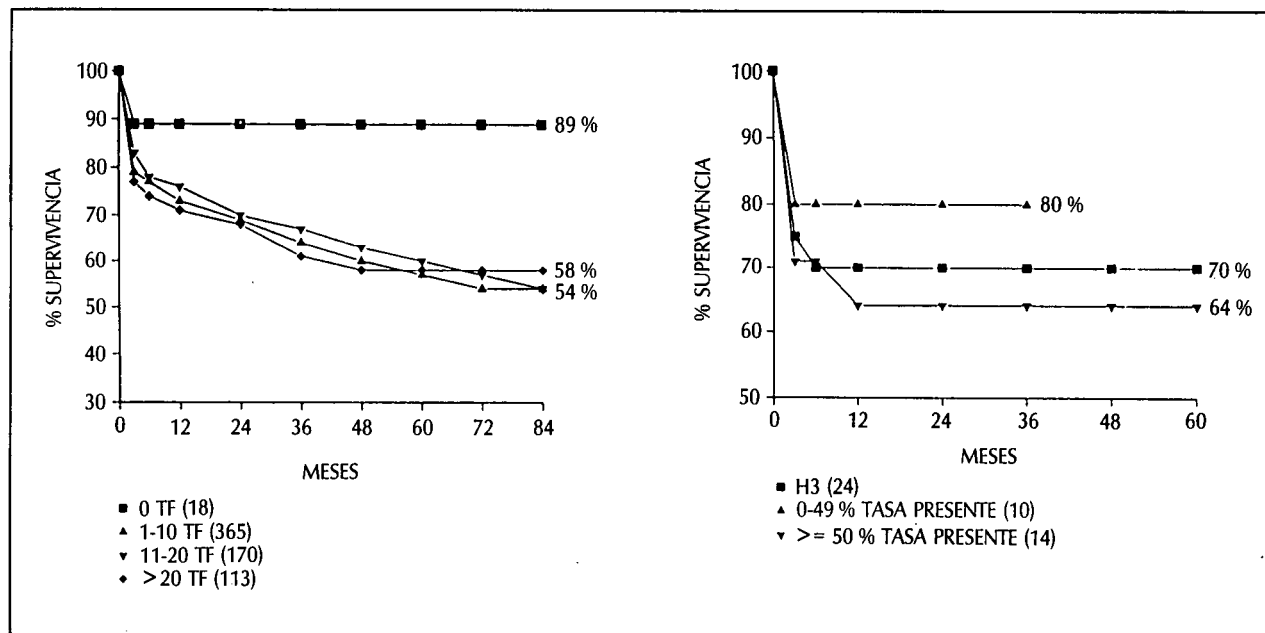


Fig. 4 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia.
 (A) Según número de transfusiones (TF) recibidas por el receptor.
 (B) Según anticuerpos circulantes.
 H3 = Enfermos con tasa histórica > 75 %.

identidades. En la figura 5B se presentan las curvas de la series analizadas, pudiendo observar una mejoría en las supervivencias gradual y significativa ($p < 0,01$) según el número de identidades y un claro reagrupamiento en dos grandes conjuntos. Para verificar esta observación todas las series fueron consideradas en dos grupos según que el número de identidades entre donante y receptor fuera inferior a cuatro, igual o superior a cuatro. En la figura 5A se muestra el resultado de la comparación de estos dos grupos, observándose una diferencia significativa ($p < 0,01$) en favor del mayor número de identidades; de ahí que en posteriores análisis, y especialmente para poder obtener dos series con una casuística suficiente, hayamos considerado esta subdivisión: de *alta* compatibilidad y de *baja* compatibilidad, entendiendo que una diferencia de supervivencia a siete años del 30 % nos permitía ahondar en este efecto.

Dado que la compatibilidad HLA ha sido graduada en importancia decreciente respecto a los loci, siendo DR mayor que B y mayor que A, evaluamos nuestra casuística en base al número de identidades DR, observándose diferencias significativas ($p < 0,010$). Así, los 136 casos con dos DR tenían una supervivencia a siete años del 70 %, mientras los 282 de una identidad la tenían del 56 % y los 263 casos de cero identidad DR la tenían del 47 %. Sin embargo, creemos que el análisis en donde se consideran las series de *alta* y *baja* compatibilidad nos ofrece mayor homogeneidad de la casuística con diferencias evolutivas netas.

Tratamiento con Ciclosporina

El análisis de esta variable solamente puede ser estudiado en un período de evolución de cuatro años, ya que es solamente a partir de 1985 cuando esta terapia se generaliza en nuestra Asociación. Por otro lado, somos conscientes de que esta variable puede estar altamente influida por el resto de drogas y por las dosis y diferentes pautas empleadas. No obstante, consideramos interesante presentar la experiencia global del grupo y, al mismo tiempo, parece trascendente tener en cuenta este factor a la hora de interrelacionar diferentes variables.

En la figura 6 se observa que la supervivencia a cuatro años de los trasplantes sometidos a tratamientos que incorporan la Ciclosporina es el 19 % más alta que cuando no se empleó Ciclosporina, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,01$).

Compatibilidad HLA y Ciclosporina

Se ha tratado de analizar conjuntamente estas dos variables, para lo cual, como se expresa en la tabla I, presentamos la supervivencia a cuatro años de las cuatro series: alta compatibilidad con y sin Ciclosporina y baja compatibilidad con y sin Ciclosporina. Las cuatro series presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$), siendo éstas del orden de un 38 % al comparar la «mejor» situación

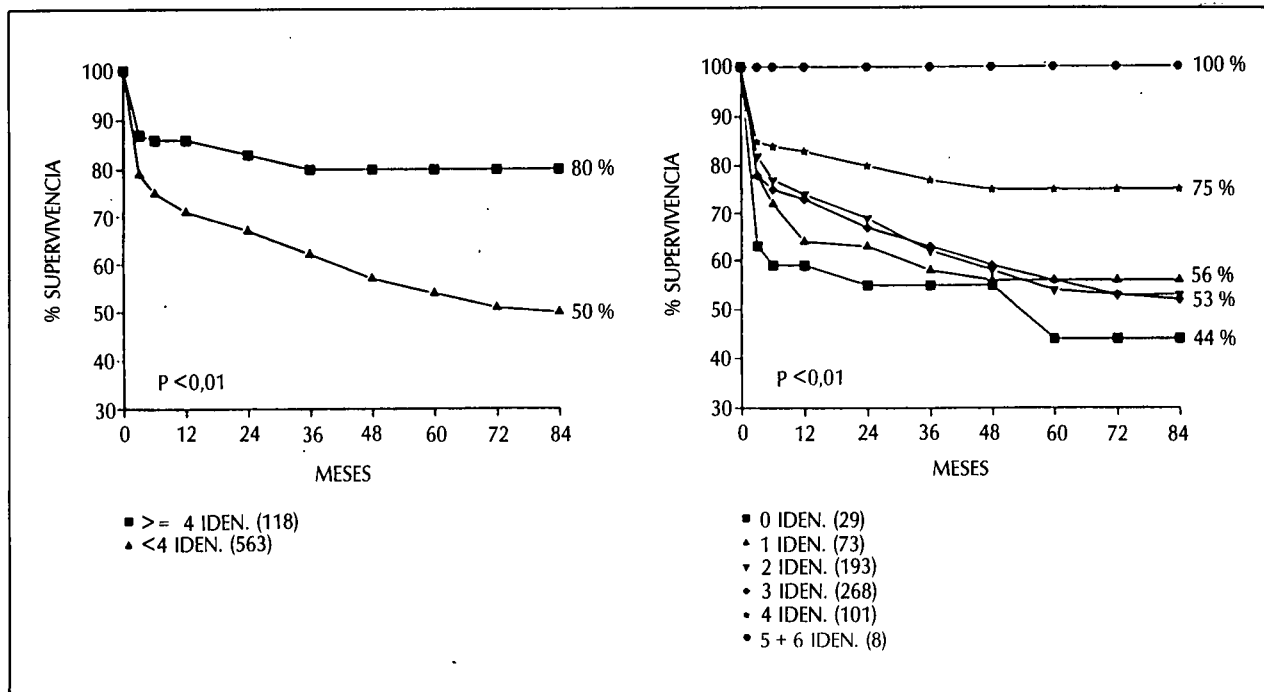


Fig. 5 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia. (A) Según compatibilidad global (> ó < 4 identidades HLA A + B + DR). (B) Según número de identidades HLA.

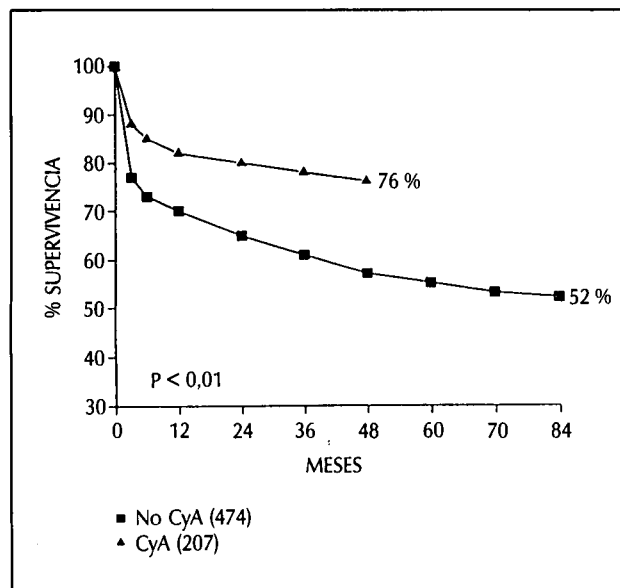


Fig. 6.—Curvas actuariales de supervivencia según tratamiento con y sin Ciclosporina A (CsA).

(alta comp. + CsA) con la «peor» (baja comp. sin CsA). En esta tabla también se puede observar que el efecto de la compatibilidad puede detectarse no solamente en los casos no tratados con CsA, sino también en los tratados con

Tabla I. Comparación de supervivencias actuariales del injerto a cuarenta y ocho meses en cuatro series combinadas según tratamiento y compatibilidad

Tratamiento	Compatibilidad	
	Alta >4	Baja <4
Con Cya	88 % (43)	72 % (164)
Sin Cya	75 % (75)	50 % (399)

p < 0,01

Los números en paréntesis indican el número inicial de casos observados en cada serie.

CsA, si bien la diferencia es menor, aunque valorable estadísticamente. Las figuras 7A y B permiten comparar las curvas de supervivencia de las dos series (con y sin Ciclosporina A) y el efecto en cada una del número de identidades HLA a lo largo de la evolución.

En la serie tratada con ciclosporina (fig. 7A), los casos de baja compatibilidad tienen una evidente mejor evolución que en la serie no tratada con Ciclosporina (figura 7B). Esto resta valor al efecto de la compatibilidad, no permitiendo hallar diferencias globales estadísticamente sig-

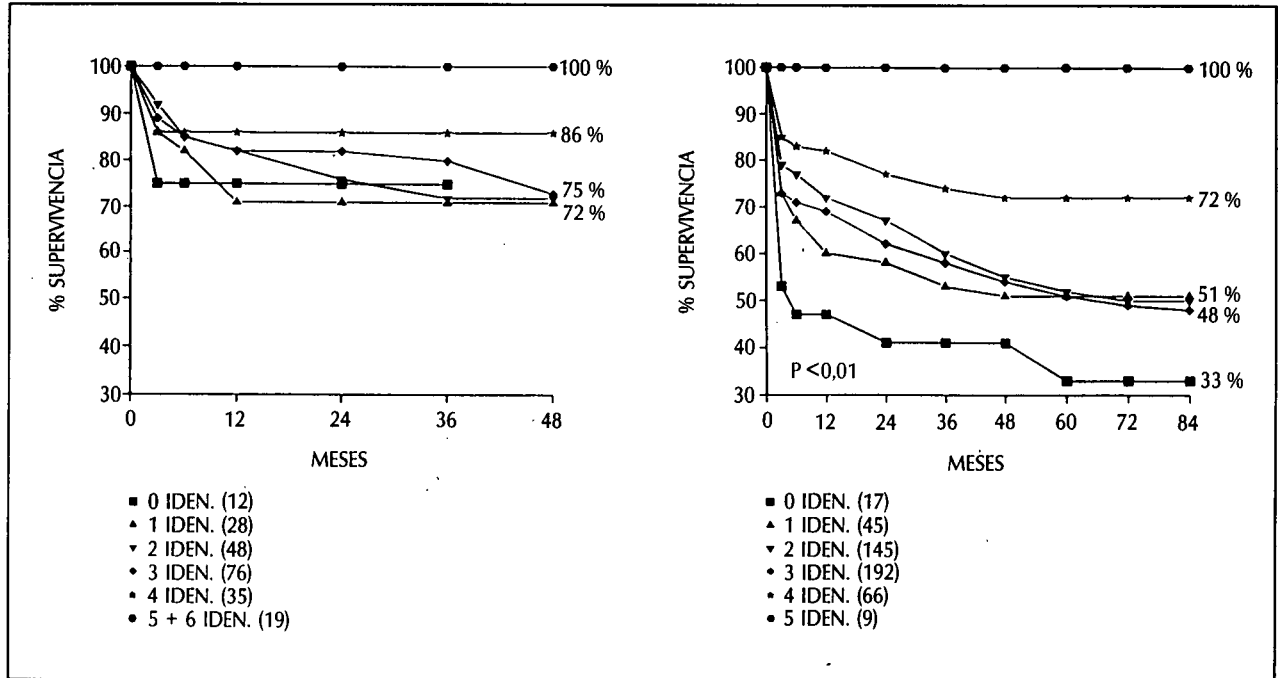


Fig. 7 A y B.—Curvas actuariales de supervivencia según número de identidades HLA. (A) Tratados con Ciclosporina A, $p = n.s.$ a 4 años, tanto la global como la comparación 5 + id. vs 1 id. (B) No tratados con Ciclosporina A, $p < 0,01$ a 7 años, tanto la global como la comparación 5 + 6 id. vs 0 id.

nificativas. No obstante, se observa una importante graduación en favor de la máxima compatibilidad. Así, mientras las curvas de 6 + 5 ids y de 4 ids muestran respectivamente un 100 % y un 86 % de supervivencia a cuatro años, las de 0-1-2- y 3 ids no superan el 75 %.

Tasa de anticuerpos y compatibilidades HLA o tratamiento con Ciclosporina

En este caso se intentó analizar si tanto la compatibilidad HLA como el tratamiento con Ciclosporina ejercían su influjo beneficioso en cada una de las series independientes, según la tasa máxima de anticuerpos circulantes antes del trasplante. La tabla II muestra con claridad que ambas variables influenciaron la supervivencia de los trasplantes en las tres series; sin embargo, las diferencias más significativas se alcanzaron en las series con una tasa de 1-50 %, en donde el número de casos fue mayor.

Análisis multivariable

Este análisis se realizó por el modelo de Cox, con la casuística de tres hospitales seleccionados por contar con más de 100 casos. Al aplicar este análisis independientemente se intentó restar valor al hipotético «factor centro». Como puede observarse en la tabla III, la variable que resultó más significativa en la supervivencia de

Tabla II. Comparación de supervivencias a cuarenta y ocho meses de las 12 series según tasa de acs. circulantes y tratamiento o compatibilidad

Tratamiento	Acs. circulantes		
	0 %	1-50 %	> 50 %
Sin Cya	55 % (177)	55 % (264)	45 % (20)
Con Cya	72 % (74)	76 % (104)	75 % (25)
Valores de p	<0,05	<0,01	NS
Compatibilidad			
Baja (<4 id A + B + DR)	57 % (205)	54 % (309)	57 % (35)
Alta (>4 id A + B + DR)	80 % (46)	80 % (59)	70 % (10)
Valores de p	<0,05	<0,01	NS

Los números en paréntesis indican el número inicial de casos observados en cada serie.

los trasplantes en los tres centros fue el grado de compatibilidad. El empleo de Ciclosporina resultó también influyente, pero no de forma universal. Otras variables, como la tasa de anticuerpos y las transfusiones, no se manifestaron como influyentes a nivel estadístico.

Tabla III. Análisis multivariable por centros. Principales variables que influyen en la evolución del injerto

Centro	Variable	Coef. \pm SE	Valor de p	Riesgo relativo
CPH (141)	Tasa ant.	0,019 \pm 0,006	0,004	0,98
	Identidades	-0,248 \pm 0,129	0,06	1,3
FJD (156)	Tratamiento	-1,506 \pm 0,594	0,012	4,5
	Identidades	-0,264 \pm 0,117	0,026	1,3
HPM (211)	Identidades	-0,258 \pm 0,118	0,03	1,3

Discusión

La gran cantidad de publicaciones sobre este tema debería, teóricamente, haber resuelto la mayoría de las dudas; sin embargo, la frecuente contradicción entre los resultados mantiene el interés de todos⁶. Evidentemente, las grandes series como la de P. Terasaki, en USA⁷, y G. Opelz, en Europa⁸, son básicamente las fuentes informativas que se sustentan con un mayor peso estadístico. Sin embargo, es frecuente leer que este tipo de análisis adolece de una excesiva heterogeneidad de la casuística. Por otro lado, importantes experiencias de un solo centro pueden también inducir a conclusiones difíciles de generalizar porque pueden estar sometidas a sesgos particulares; así, por mencionar un ejemplo optimista, cuando un centro logra supervivencias de varios años superiores al 90 %, el «umbral» para detectar hipotéticas influencias de diferentes variables resulta restringido⁹, impidiendo extraer conclusiones generales. Así las cosas, nuestro propósito en este trabajo está lejos de intentar extraer conclusiones generales o dogmáticas y tiene como intención dar a conocer nuestra experiencia acumulada a lo largo de un tiempo razonablemente importante por creer que puede tener interés para aquellos grupos que pudieran ser similares al nuestro y que como nosotros requieran plantearse periódicamente los elementos o las variables a las que mayor atención se debe dar a la hora de hacer unas indicaciones sobre los criterios prioritarios en la selección del candidato a un trasplante.

Con respecto a las variables sexo y edad, nuestros resultados están de acuerdo con lo que mayoritariamente ha sido publicado^{10,11}. Cabe destacar el hallazgo mencionado con respecto a la peor evolución clínica de los trasplantes entre donante y receptor femenino, para el que no encontramos explicación posible. En cuanto a la edad del receptor, nuestros resultados no permiten discernir ninguna diferencia entre las series. De igual manera, y aunque la subdivisión de edad de los donantes es muy general, tampoco se observan diferencias significativas a largo plazo, lo que aconseja continuar nuestra política de ampliar las posibilidades de donación a niños

a expensas de riñones de adultos, siempre que las condiciones anatómicas lo permitan.

El tiempo de isquemia fría resulta un parámetro importante a considerar, ya que el intercambio de riñones en algunas circunstancias puede inducir al alargamiento del mismo, v.gr., en los intercambios nacionales con hospitales geográficamente alejados o en los internacionales. Nuestra experiencia no permite reconocer diferencias entre las dos series analizadas a diferentes periodos evolutivos y no observamos que a largo plazo exista una tendencia a diferenciarse, como se ha publicado¹². Es posible que esta tendencia solamente se pueda observar si se comparan situaciones extremas (por ejemplo <3 horas vs >36 horas), lo que en nuestra casuística no se contempla, ya que el número de trasplantes con isquemias tan cortas es muy reducido, incluso en los casos en que el trasplante se realiza en el propio hospital generador. De hecho, en el análisis realizado por el grupo americano de Terasaki⁷ en los periodos de tiempo comprendidos entre las seis y las treinta y seis horas tampoco ellos pueden observar diferencias.

La tasa máxima de anticuerpos citotóxicos circulantes determinada antes del trasplante genera importantes diferencias en los primeros periodos evolutivos, lo que ya describimos¹³ y está corroborado ampliamente¹⁴; sin embargo, a más largo plazo esta diferencia se desdibuja, no observándose diferencias importantes. El posible efecto negativo de los mismos se observa más en los retrasplantados (datos no mostrados) y, evidentemente, en los receptores con tasas altas genera una importante barrera a la hora de conseguir una prueba cruzada negativa.

Desde que Opelz¹⁵ describió el efecto de las transfusiones previas al trasplante en el porvenir de la supervivencia de los injertos, ha existido una mayoría de autores que han corroborado este hallazgo, incluidos nuestros análisis previos¹⁶. Sin embargo, en estudios evolutivos más largos y posiblemente en la era en que la Ciclosporina ha comenzado a generalizarse, este efecto deja de observarse y pierde valor estadístico¹⁷. En nuestro caso no vemos el mismo desde hace ya algún tiempo¹⁸, y en este análisis a largo plazo corroboramos el dato. Que la estimulación alogénica inducida por las transfusiones produce fenómenos de tolerancia ha sido un descubrimiento no solamente clínico-estadístico, sino sustentado a nivel experimental^{19,20}, a pesar de que el mecanismo inductor ha sido achacado a diferentes teorías. El hecho de no poder ser observado actualmente, y especialmente en series de larga evolución, posiblemente obedece a causas relacionadas con factores o variables que, mejorando los resultados en general, han acortado el margen porcentual de supervivencia en el que se detectaba este efecto.

La ausencia de diferencias significativas en las series con respecto a la enfermedad originaria, desglosadas de forma tan general como nosotros estamos obligados a hacer por el tamaño de la muestra, no es sorprendente, incluido el buen resultado de la corta serie de diabéti-

cos en que probablemente puede existir un sesgo en cuanto a la selección de los candidatos. Por otro lado, exceptuando las recurrencias de la enfermedad, descritas especialmente en casos concretos de nefropatías autoinmunes o alteraciones metabólicas, las grandes series publicadas no parece que reconozcan importantes diferencias²¹. La misma escasa diferencia se observa entre las series según el grupo eritrocitario ABO, en donde la recomendación de realizar trasplantes isogrupo se fundamenta principalmente en razones estadísticas y logísticas para evitar la acumulación de receptores cero.

En cuanto al papel que puede jugar la compatibilidad HLA en la supervivencia de los riñones trasplantados, es un tema controvertido, fundamentalmente a la hora de establecer o no sistemas de selección de receptores. Bajo un punto estrictamente biológico parece indudable que, desde los ya viejos trabajos de Dausset y Rapaport²² en trasplantes de piel en humanos, hasta la experiencia general en trasplante renal entre hermanos HLA idénticos²³, no puede ser discutido que el sistema HLA representa un fuerte sistema antigénico tisular.

En los casos de trasplantes de donante-cadáver la situación resulta menos evidente, posiblemente por razones inherentes al propio sistema (polimorfismo alélico y poligenismo) y a la situación obvia de la heterogeneidad genética de cualquier población. Cuanto más completa ha sido la definición del sistema, mejores correlaciones se han esperado. Así, hace casi veinte años la influencia del sistema HLA en trasplantes renales era altamente discutida^{23, 24}; diez años más tarde, con la descripción del locus RD, se restó importancia a los antígenos de Clase I y se comenzó a observar una relación con los de Clase II²⁵. En la actualidad, los autores que analizan grandes series, con períodos de evolución considerables, son unánimes, en general, en reconocer que la compatibilidad HLA tanto en Clase I como en Clase II genera significativos beneficios²⁶⁻²⁸, hasta el punto de haberse recomendado en USA la generalización federal del programa UNOS²⁹ para los casos de máxima compatibilidad, y en Europa se realizan los primeros esfuerzos para facilitar estos trasplantes de máxima compatibilidad de forma internacional³⁰. Sin embargo, sucede que casuísticas muy homogéneas y que obtienen resultados excelentes no pueden observar las ventajas de la selección HLA⁹. En nuestro caso, el efecto beneficioso generado por la alta compatibilidad HLA es significativo, a pesar del tamaño de la muestra, y nos induce a favorecer manifiestamente los criterios de selección que primen la posibilidad de trasplantar preferentemente estos casos.

Con respecto al análisis realizado sobre la importancia del uso de la Ciclosporina, nuestros resultados están de acuerdo con lo que se acepta universalmente²⁸. Comprendemos que el análisis exhaustivo de esta variable requiere mayor información, mayor número de casos y consecuentemente una mayor profundidad en el tema, teniendo en cuenta el contraste con otros métodos terapéuticos del rechazo, así como las dosis utilizadas, efec-

tos secundarios, calidad de vida, etc. A pesar de ello, consideramos que nuestro estudio, al detectar diferencias significativas a favor de la Ciclosporina en la supervivencia del injerto, nos permite introducir esta variante con su justo peso en el análisis multivariable. De éste se puede concluir que, en nuestra casuística, el efecto de la máxima compatibilidad HLA continúa manteniéndose en los trasplantes tratados con Ciclosporina, a pesar de que el resultado global mejora manifiestamente al margen de la mencionada compatibilidad.

Consideramos que una mejoría del 38 % en la supervivencia del injerto a cuatro años de evolución cuando se asocian Ciclosporina y alta compatibilidad, o bien una diferencia de un 25 % a cuatro años entre los casos de máxima compatibilidad y los de baja compatibilidad en la serie de trasplantes tratados con Ciclosporina, aunque la valoración global no sea significativa, debe movernos a continuar en la idea de realizar la selección de receptores en base, entre otras variables, al grado de compatibilidad. Las estimaciones realizadas por Terasaki y cols.⁷, y que en la práctica hemos corroborado³¹, nos permiten calcular que un 15 a 20 % de nuestros pacientes pueden beneficiarse de la selección recibiendo un órgano altamente compatible, e incrementando la esperanza de vida media del injerto de cinco-seis años (casos con mala compatibilidad) a ocho-nueve años mínimo³². Lógicamente, cuanto mayor pueda ser el número de receptores en espera coordinados para una selección común, los porcentajes beneficiados se incrementan, hasta el punto de que una L.E. que contase con 8.000 pacientes hasta un 66 %⁷ podrían beneficiarse de altas supervivencias. Este beneficio, siempre que no genere secundariamente otras desventajas (bolsas de enfermos con fenotipos infrecuentes u homocigotos, hiperinmunizados, etc.), además de las ventajas personales para los individuos afectados, puede considerarse una medida paliativa para el problema universal de la escasez de donantes, como ha sido ya señalado por diferentes autores^{3, 4}.

Agradecimientos:

Los autores agradecen el esfuerzo de colaboración del personal sanitario de todos los hospitales que integran Madrid-Trasplante, sin el cual no habría sido posible la recopilación de los datos analizados.

Bibliografía

1. Imagana DK y Cecka JM: Renal Regrafts. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. P. Terasaki). UCLA Tissue Typing Laboratory. La Ca, USA, pp. 387-398, 1988.
2. Cho YW y Terasaki PI: Long-Term Survival. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. P. Terasaki). UCLA Tissue Typing Laboratory. LC Ca, USA, pp. 277-282, 1988.
3. Robertson JA: Patient selection for organ transplantation: Age, Incarceration, Family Support, and other Social Factors. *Transpl Proc*, 21:3397-3402, 1989.
4. Monaco AP: Comment: A transplant surgeon's views on social factors in organ transplantation. *Transpl Proc*, 21:3403-06, 1989.

5. Terasaki PI y McClelland J: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, 204:998-1000, 1964.
6. Matesanz R: Controversias en Nefrología. *Nefrología*, VIII:9-10, 1988.
7. Terasaki PI, Cecka JM, Takemoto S, Yuge J, Mickey MR, Park MS, Iwaki Y, Cicciarelli J y Cho Y: Overview. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. PI Terasaki). UCLA Tissue Typing Laboratory, LA Ca USA, pp. 409-434, 1988.
8. Opelz G: The role of HLA matching and blood transfusions in the Cyclosporine Era. *Transpl Proc*, 21:609-612, 1989.
9. Fryd DS, Canafax DM, Matas AJ, Dunn D, Payne WD, Sutherland DER y Najarian JS: A Comparison of two Cyclosporine protocols at the University of Minnesota. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. PI Terasaki). USA Tissue Typing Laboratory, LA Ca, USA, pp. 79-90, 1988.
10. Yuge J: Recipient and Donor sex. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. PI Terasaki). UCLA Tissue Typing Laboratory. LA Ca, USA, pp. 339-344, 1988.
11. Takemoto S y Terasaki PI: Donor and recipient Age. En *Clinical Transplants 1988* (Ed. PI Terasaki). UCLA Tissue Typing Laboratory. LA Ca, USA, pp. 345-356, 1988.
12. The Canadian Multicentre Transplant study group: A randomized clinical trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation, *N Engl J Med*, 309:809-815, 1983.
13. Terasaki PI, Kreisler M y Mickey RM: Presensitization and Kidney failures. *Postgr Med J*, 47:89-100, 1971.
14. Cicciarelli J y Terasaki PI: Sensitization patterns in transfused kidney transplant patients and their possible role in kidney graft survival. *Transpl Proc*, 15:1208-1211, 1983.
15. Opelz G y Terasaki PI: Improvement of kidney graft survival with increased number of blood transfusions. *N Engl J Med*, 299:799-782, 1978.
16. Madrid-Trasplante: *Memoria anual 1986*. Madrid, 1987.
17. Opelz G: Improved kidney graft survival in non transfused recipient. *Transpl Proc*, 19:149-152, 1987.
18. Madrid-Trasplante: *Memoria anual 1988*. Madrid, 1989.
19. Joseph S, Singal DP y Ludwin D: Comparison of immune responses in mice after transfusions from single or multiple H-2 donors. *Transpl Proc*, 21:1168, 1989.
20. Terness P, Süsal C y Opelz G: IgG-anti-immunoglobulin induced by immunization with antibody-coated blood cells: mechanism for B-cell suppression? *Transpl Proc*, 21:153-155, 1989.
21. Valderrábano F y Anaya F: Trasplante renal. Resultados y factores pronósticos. En *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal* (Ed. Llach y Valderrábano). Norma. Madrid, 1990, pp.1017-1036.
22. Dausset J y Rapaport F: Blood group determinants of human histocompatibility. En *Human Transplantation* (Ed. Rapaport y Dausset). Grune y Stratton. NY y Londres, pp. 383-393, 1968.
23. Mickey MR, Kreisler M, Albert ED, Tanaka N y Terasaki PI: Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants. *Tissue Antigens*, 1:57-67, 1971.
24. Van Rood JJ: The prognostic value of HL-A typing in kidney transplantation. En *Tissue Typing and organ transplantation* (Ed. Junis, Gatti, Amos). Academic Press. NY y Londres, pp. 49-69, 1973.
25. Opelz G y Terasaki PI: International Histocompatibility Workshop study on renal transplantation. En *Histocompatibility Testing 1980* (Ed. Terasaki). UCLA. LA, pp. 592-624, 1980.
26. Persijn GG, D'Amaro J, de Lange P, Schreuder GM Th. y Van Rood JJ: Modulation of the HLA-A, -B, -DR matching effect by Cyclosporini therapy. *Transpl Proc*, 21: 656-658, 1989.
27. Cicciarelli J y Terasaki PI: Arguments against HLA-A, -B, DR mismatching in kidney transplant recipients. *Transpl Proc*, 21:659-660, 1989.
28. Opelz G: The role of HLA matching and blood transfusions in the Cyclosporine Era. *Transpl Proc*, 21:609-612, 1989.
29. UNOS Directory: Bylaws United Network for organ Sharing, May 31, 1988.
30. Van Rood JJ: *Comunicación personal por carta*. 1989.
31. Madrid-Trasplante. *Memoria anual 1989*. Madrid, 1990.
32. Terasaki PI, Mickey MR, Iwaki Y, Cicciarelli J, Cecka M, Cook D y Yuge J: Long-term survival of kidney grafts. *Transpl Proc*, 21:615-617, 1989.