

Programa de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados de la zona Norte de España

J. J. Amenábar, A. Alonso, J. Alvarez Grande, J. Aranzábal, M. Arias, E. Canga, J. G. Cotorruelo, P. Errasti, P. Escalada, E. Gómez Huertas, P. Gómez-Ullate, J. A. Gutiérrez, E. Huarte, I. Lampreabe, L. Marzo, M. D. García Masdevall, J. Oliver, J. Paul Ramos, J. Pastor, A. Purroy, J. C. Ruíz, A. Sánchez Ibarrola, F. Valdés y A. Zubimendi

Hospital Juan Canalejo, (La Coruña). Hospital de Cruces (Vizcaya). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). Hospital Nuestra Señora de Covadonga (Oviedo). Clínica Universitaria (Navarra), Hospital San Millán (Logroño). Hospital Miguel Servet (Zaragoza).

RESUMEN

Se presenta la experiencia de un programa de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados (HI) (anticuerpos actuales superior al 75 %) en la zona norte de España. Periódicamente se intercambiaron los sueros de todos los pacientes HI y eran testados con los donantes obtenidos.

Desde octubre de 1987 hasta diciembre de 1991 se realizaron 69 trasplantes. La prevalencia de los pacientes HI en la lista de espera de trasplante renal fue disminuyendo desde un 6 % al comienzo del programa de intercambio hasta un 4,5 % en 1991 y la probabilidad de trasplantarse ha ido progresivamente aumentando, en 1991 se trasplantaron el 47 % de los pacientes HI frente al 33 % de los pacientes no HI.

La supervivencia actuarial del injerto fue del 60 % a los tres años. Los pacientes que habían sido trasplantados con menos de tres incompatibilidades HLA A, B, DR tenían una supervivencia al año del 90 % frente al 54 % en los trasplantados con tres o más incompatibilidades ($p < 0,001$). Los pacientes que eran trasplantados después de llevar más de año y medio en el programa de intercambio tenían una supervivencia del 47 % al año frente al 75 % de aquellos que habían permanecido menos tiempo ($p < 0,05$).

Este programa ha permitido que en un área de nueve millones y medio de habitantes la tasa de trasplante de los pacientes HI sea igual o mayor de los no HI.

Palabras clave: **Trasplante renal. Hiperinmunizado. Intercambio. Supervivencia.**

KIDNEY EXCHANGE PROGRAM FOR HIGHLY SENSITIZED PATIENTS IN THE SPANISH NORTHERN AREA

SUMMARY

This paper describes our experience with a kidney grafts interchange program for hyperimmunized ESRD patients (PRA greater than 75 %) developed in the North Re-

Recibido: 27-I-93.
Aceptado: 1-IV-93.

Correspondencia: Dr. Julio G. Cotorruelo.
Coordinación de Trasplantes.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.

gion of Spain. Every six months a plate containing serum samples of patients was made and distributed to all the hospitals integrating the program. These serum samples were tested against all organ donors appeared in every hospital.

From October 1987 to December 1991 sixty nine patients included in this program were transplanted. Prevalence of hyperimmunized patients in the waiting list decreased from 6 % at the beginning of the program to 4,5 % in 1991. The probability of those patients to be transplanted progressively increased, so that 47 % of hyperimmunized patients were transplanted compared with 33 % of the whole group of patients awaiting for a kidney graft.

Actuarial graft survival was 60 % at three years. The subgroup of patients transplanted with less than three HLA-A, B, DR mismatches showed a survival of 90 % at one year compared with a 54 % graft survival for that with three or more HLA mismatches ($p < 0,001$). Patients who had been waiting for more than 1,5 years had a one year graft survival of 47 % while those who had been waiting for a shorter period survived in 75 % of cases at one year ($p < 0,05$).

This program has allowed, in an area of 9,5 million population, a rate of transplantation of hyperimmunized patients comparable to that of non-hyperimmunized patients.

Key words: **Kidney transplantation. Hyperimmunized. Graft surgical.**

Introducción

La existencia de anticuerpos anti-HLA en los pacientes en lista de espera de un trasplante (TX) renal supone uno de los problemas más importantes con los que se enfrenta un equipo de trasplantes en la actualidad. Estos anticuerpos aparecen en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de transfusiones sanguíneas, embarazos, abortos o trasplantes fracasados¹. De la existencia de estos anticuerpos surgen los conceptos de sensibilización anti-HLA y de paciente hipersensibilizado (HI), definiéndose éste como aquel paciente que presenta unos niveles de anticuerpos anti-HLA que dificultan la posibilidad de encontrar un donante que dé la prueba cruzada negativa. Aunque los laboratorios de inmunología difieren en la definición de «hiper» desde un 50 hasta un 90 % de reactividad frente a un panel de linfocitos de donantes seleccionados que representan a la población general (Panel Reactive Activity, PRA), generalmente este límite se establece arbitrariamente alrededor del 75 % de PRA.

Como consecuencia de la sensibilización anti-HLA, los pacientes se ven obligados a esperar más tiempo en la lista de espera hasta conseguir un injerto adecuado² y tras el trasplante presentan una menor supervivencia del injerto que los pacientes no sensibilizados³.

El abordaje del problema de los pacientes HI se ha realizado bien disminuyendo las causas de sensibilización y/o aumentando su probabilidad de trasplante. La administración de eritropoyetina recombinante (EPO) ha reducido las transfusiones y los avances en la inmunosupresión han permitido aumentar la supervivencia de los primeros trasplantes. La mejoría de las

técnicas de prueba cruzada⁴ y la diferenciación entre anticuerpos clínicamente relevantes o no⁵, permiten aumentar la probabilidad de trasplantar, así como los progresos de intercambio de órganos entre diferentes organizaciones regionales o nacionales⁶ que facilitan el encontrar un órgano adecuado para estos pacientes. Se describe en este trabajo la experiencia de un programa de intercambio de órganos para pacientes HI en la zona norte de España.

Material y métodos

En octubre de 1987 se puso en marcha en la zona norte (Asturias, Norte de Castilla-León, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja y Aragón, Galicia se incorporó en 1989) un programa de intercambio de órganos para pacientes HI. Esta área geográfica agrupa una población de nueve millones y medio, comprende seis centros de trasplante con sus respectivos laboratorios de histocompatibilidad, tenía 1.046 pacientes en lista de espera en 1991 y se realizaron 334 trasplantes renales ese año.

El criterio para la entrada de un paciente en el programa era la existencia de una PRA mayor del 75 % en el suero actual, previa demostración de su naturaleza IgG. Periódicamente se ha elaborado una placa con los sueros de todos los pacientes HI repartiéndose entre los diferentes laboratorios de histocompatibilidad de la zona y actualizándose cada seis meses. Los sueros eran testados con los linfocitos de todos los donantes obtenidos en el área y se procedía al intercambio de un órgano cuando se cumplían los siguientes criterios:

prueba cruzada con el suero actual negativa, compatibilidad de grupo sanguíneo, al menos una identidad en HLA B, ausencia de anticuerpos específicos en receptor ante antígenos de donante y no repetición de antígenos incompatibles en donantes previos.

Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa R-SIGMA. Análisis de supervivencia de Kaplan y Meyer. Comparación de supervivencia Log Rank Test.

Resultados

Hasta diciembre de 1991 entraron en la placa de HI 174 pacientes, de los que se trasplantaron 69 y fueron baja por descenso del título de anticuerpos 60, fallcieron antes de trasplantarse 19 y han sido baja por diferentes causas 14.

La prevalencia de los pacientes HI en la lista de espera del TX ha ido disminuyendo desde un 6 % al comienzo del programa de intercambio hasta un 4,5 % en 1991 y la incidencia desde un 4,3 a un 2,3 % en esos mismos años. La probabilidad de trasplantarse los pacientes HI ha ido aumentando en los últimos años y así desde el año 1988 se han trasplantado el 33 % de todos los pacientes HI que entraron en el programa, mientras que se trasplantó el 28,7 % de los no HI. En la tabla I se refleja la probabilidad anual de TX en ambos grupos de pacientes.

De los 69 trasplantes, 28 (41 %) eran varones y 41 (59 %) hembras. En el momento del TX tenían 38 ± 12 (12-61) años de edad y habían estado 100 ± 62 (7-266) meses en diálisis. Las transfusiones previas al TX fueron de 23 ± 25 (1-100) unidades. Sólo el 20 % de las mujeres había tenido embarazos previos y 28 pacientes (41 %) habían recibido uno o más TX previos. El 39 % de los pacientes eran del grupo sanguíneo 0, el 52 % del grupo A, 7 % del grupo B y el 1,4 del grupo AB. La tasa de anticuerpos anti-HLA fue del 92 ± 10 (80-100) %. El tiempo de espera para el TX desde la entrada en el programa de intercambio fue de 14 ± 10 meses (10 días - 46 meses).

De los 69 TX realizados, 32 (46 %) se hicieron por intercambio de órganos y 37 (54 %) se realizaron con riñones obtenidos en el área de cada uno de los centros de TX. En los TX realizados con órganos de intercambio el tiempo de isquemia fría fue algo superior al tiempo de los TX realizados con riñones propios ($20,6 \pm 6,8$ vs $17,8 \pm 5,7$ horas), no siendo significativa la diferencia.

La media de incompatibilidades para los antígenos HLA A, B y DR fue de 3, siendo de 2 para los anticuerpos HLA A, B y de 1 para los antígenos HLA DR.

La supervivencia actuarial del injerto fue de 60 % a tres años. Un tercio de los pacientes que rechazaron el injerto lo hicieron en la primera semana de postoperatorio y la mayoría en el primer mes. De los pacientes que perdieron la función del injerto en las dos primeras semanas del postoperatorio, en dos se debió a un re-

Tabla I. Probabilidad anual de trasplante de los pacientes HI y no HI

Año	L.E./HI	Probabilidad TX NoHI (%)	Probabilidad TX HI (%)
1988	749/52	28	29
1989	745/48	30	33,3
1990	1.056/54	28,7	24
1991	1.046/47	33,4	47

HI: Hiperinmunizado; TX: Trasplante; L.E.: Lista de espera.

chazo hiperagudo, en cinco a un rechazo vascular agudo, en uno a una trombosis venosa del injerto y en dos a problemas técnico-quirúrgicos.

La mortalidad fue del 6 %, y de los cuatro pacientes fallecidos, tres lo fueron por sepsis.

La supervivencia del injerto a tres años de los pacientes que habían recibido uno o más TX previos fue inferior a aquellos que recibían su primer TX (51 vs 64 %) aunque estos grupos no diferían significativamente.

Al estudiar el efecto del grado de incompatibilidad DR observamos que la supervivencia del injerto al año fue del 48 % para aquellos pacientes que tenían dos incompatibilidades, del 69 % para aquellos pacientes que tenían una incompatibilidad y del 78 % para los que no tenían incompatibilidades, aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas (fig. 1). Al analizar en conjunto el grado de incompatibilidad en el sistema HLA A, B y DR observamos que los pacientes trasplantados con menos de tres incompatibilidades tenían una supervivencia al año del 90 %, frente al 54 % de aquellos pacientes con tres o más incompatibilidades y esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (fig. 2).

Los pacientes que habían sido trasplantados con un injerto intercambiado tenían una supervivencia del 55 % al año frente a una supervivencia del 74 % en los pacientes trasplantados con riñones obtenidos en la propia área de trasplante, observando también que los pacientes trasplantados con riñones intercambiados habían estado un tiempo más prolongado en el programa de intercambio (17 ± 10 vs $12,5 \pm 9$ meses).

Los pacientes que eran trasplantados después de llevar más de año y medio en el programa de intercambio tenían una supervivencia del 47 % al año frente al 71 % de aquellos que habían permanecido menos tiempo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (fig. 3).

Discusión

La prevalencia de pacientes HI en los 1.046 que en el año 1991 estaban en lista de espera de un TX renal,

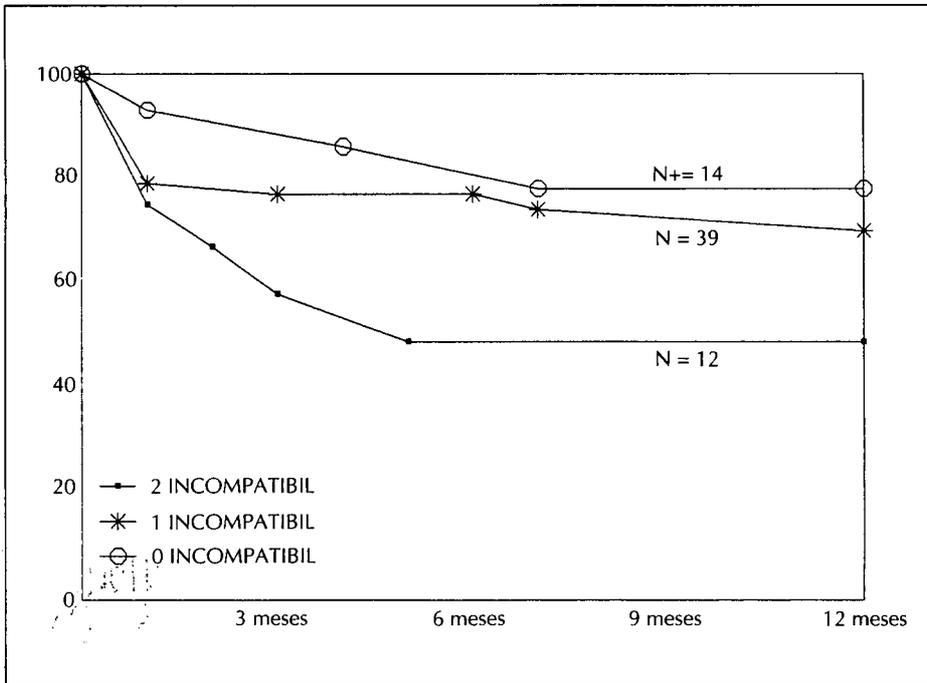


Fig. 1.—Supervivencia de los injertos, en los pacientes hiperinmunizados, según el número de incompatibilidades HLA-DR.

en los registros combinados de la zona norte, era del 4,5 %. Esta cifra es relativamente baja comparada con otros registros⁷ y ello es debido a que el programa de intercambio establecido para estos pacientes ha permitido alcanzar una tasa de trasplantes, en los pacientes HI, igual o incluso superior a la tasa de trasplante para

los no HI, lo que ha permitido que aquellos no se acumulen en la lista de espera, como sucede en la mayoría de los grupos.

El que haya disminuido la incidencia probablemente es debido a que el riesgo de sensibilización atribuible a las transfusiones sanguíneas ha ido disminuyendo en

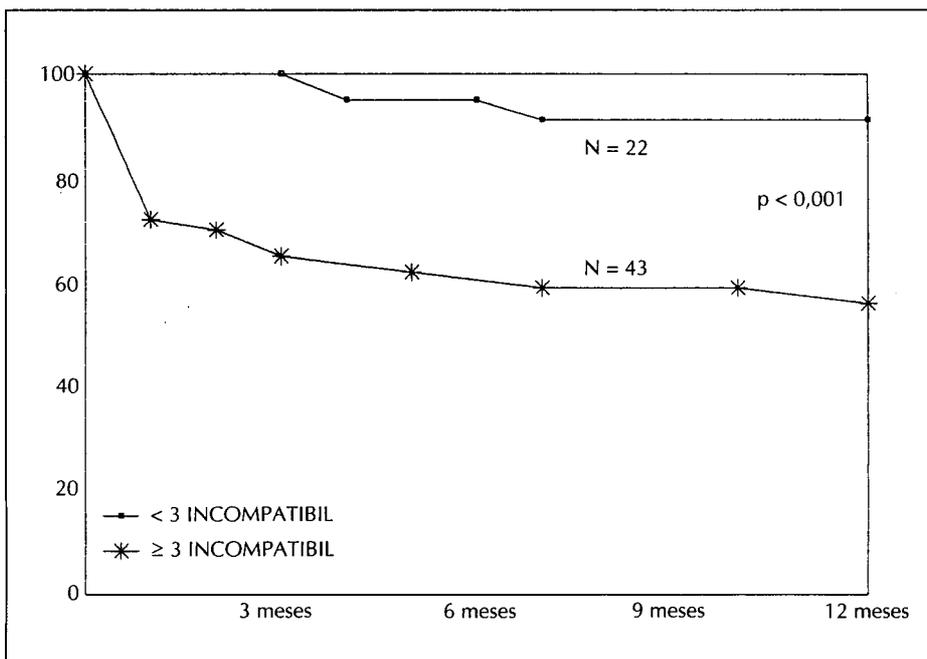


Fig. 2.—Supervivencia de los injertos, en los pacientes hiperinmunizados, según el número de incompatibilidades HLA, A, B, DR.

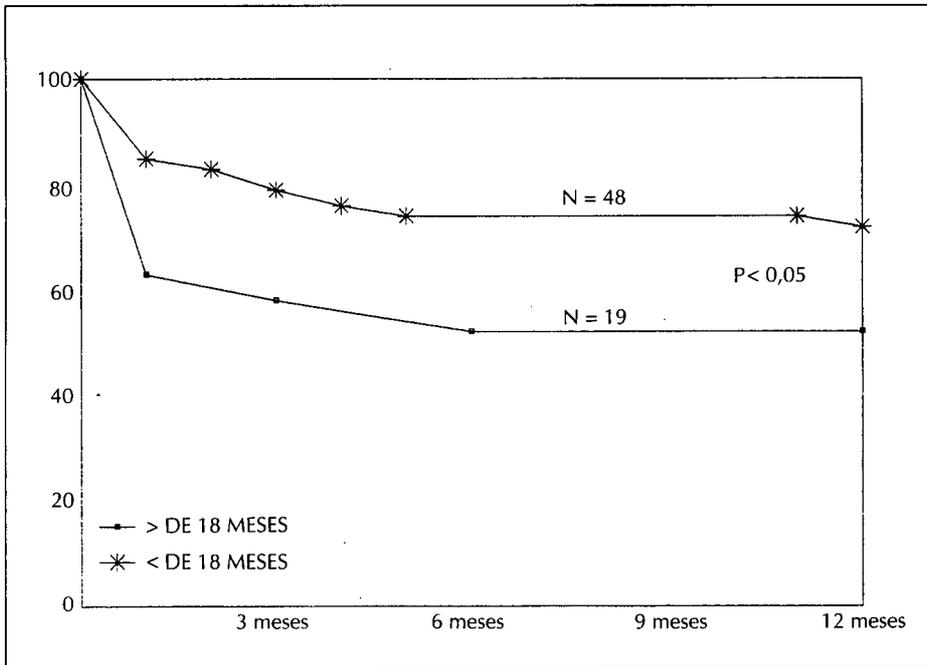


Fig. 3.—Supervivencia de los injertos, en los pacientes hiperinmunizados, según el tiempo que han permanecido en la placa de intercambio previo al trasplante.

los últimos años desde la administración terapéutica de la eritropoyetina recombinante⁸, sin embargo, el notable aumento de los trasplantes renales en los últimos años ha conducido a que el número de pacientes HI debido a TX renales fallidos sea hoy día la causa más frecuente de sensibilización.

La sensibilización tiene una influencia negativa sobre la supervivencia de la función del injerto⁹ y así el 60 % de supervivencia a los tres años es claramente inferior a la supervivencia que se obtiene para los no HI en cada uno de los centros de trasplante, que se mueve alrededor del 80 %. La mayoría de los efectos de la sensibilización son vistos en el primer mes postrasplante¹⁰, en relación con el incremento de la inmunidad celular que presentan estos pacientes o por la presencia de anticuerpos no detectados con la prueba cruzada habitual.

El grado de histocompatibilidad mejora la supervivencia en estos pacientes. La influencia de la compatibilidad DR es sugerida en este estudio, aunque no tuviéramos resultados estadísticamente significativos, por el escaso número de casos, esta influencia ha sido ya reflejada por otros autores^{11, 12}. Los pacientes trasplantados con menos de tres antígenos incompatibles del sistema HLA A, B y DR han tenido una supervivencia al año del 90 %, similar a la de los pacientes no HI, lo que nos sugiere que exigiendo un mayor grado de compatibilidad para realizar el intercambio podríamos mejorar la supervivencia del injerto.

Un mayor número de pacientes de lo esperado han

sido trasplantados con órganos generados en la propia área de TX y esto quizá fue debido a que los sueros de los pacientes del área son revisados con mayor periodicidad de la del intercambio para la actualización de la placa común, lo que posibilita una prueba cruzada negativa local con un suero actual en el que habrían descendido la tasa de anticuerpos.

Sesenta pacientes de los 174 que entraron en la placa de intercambio para pacientes HI salieron de la misma por una disminución natural, con el tiempo, de la tasa de anticuerpos y ello se evitaría exigiendo para entrar en el programa de intercambio un alto título de anticuerpos mantenido al menos seis meses.

El que los pacientes que han permanecido más tiempo en placa antes de trasplantarse, es decir que han requerido ser testados con un mayor número de linfocitos de donantes para obtener una prueba cruzada negativa, hayan tenido menor supervivencia de la función, indica que probablemente nos encontramos con una población de hiperinmunizados distinta. Precisamente, la mayoría de estos pacientes se han trasplantado con riñones intercambiados, siendo por lo tanto éstos los que más se beneficiarían de un programa de intercambio con el fin de obtener un riñón muy compatible.

Este programa de intercambio ha permitido en un área de nueve millones y medio de habitantes que la tasa de trasplantes de los pacientes HI sea igual e incluso superior a los no HI, evitando que estos pacientes se acumulen en las listas de espera de un trasplante renal.

Bibliografía

1. Hendriks GFJ, De Lange P, Dámaro J, Schreuder GMT, Class FHJ, Persijn GG, Cohen B, Van Rood JJ: Eurotransplant experience with highly immunized patients. *Scand J Urol Nephrol* 92:81-84, 1985.
2. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peters TG, Shield CF, Adams PL, Lorber MI, Williams GM: Factors affecting the waiting time of cadaveric kidney transplant candidates in the United States. *JAMA* 267:247-252, 1992.
3. Koka P, Cecka JM: Sensitization and crossmatching in renal transplantation. *Clin Transpl* págs. 379-390, 1989.
4. Ting A: Positive crossmatches - when is it safe to transplant? *Transplant Int* 2:2-7, 1989.
5. Claas FJH, Van Rood: Trasplantation chez les patients hyperimmunisés. In *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker* (Paris 1988, Flammarion), págs. 263-269.
6. Klouda PT, Ray TC, Kirpatrick, Bradley BA: Graft survival in Highly sensitized patients. *Transplant Int* 19:3744-3745, 1987.
7. Bradley BA, Gore SM: Council of Europe study of high sensitization in renal transplantation. *Transplant Proc* 19:3742-3743, 1987.
8. Grimm PC, Sinai-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN, Ettenger RB: Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int* 38:12-18, 1990.
9. Iwaki Y, Terasaki PI: Sensitization effect. *Clin Transpl* 257-265, 1986.
10. Rankin GW Jr, Wang ZM, Terasaki PI: Sensitization to kidney transplants. *Clin Transplant* 417-424, 1990.
11. Opelz G: Kidney transplantation in sensitized patients. *Transplant Proc* 19:3737-3741, 1987.
12. Busson M, Hors J, Prevost P, Raffoux C, Betuel H, Bignon JD, Tongid MM, Seignalet J, Calot M, Lepetit JC y cols.: Importance of HLA-A, B and DR matching in sensitized kidney transplant recipients. *Clin Transplant* págs. 199-202, 1988.