

Veinticinco años de trasplante renal de donante vivo en la Fundación Jiménez Díaz

Efecto de la histocompatibilidad, de las transfusiones específicas del donante y del tratamiento con ciclosporina en la evolución del injerto

J. J. Plaza, C. Caramelo, J. Egido, J. L. Rodríguez Miñón*, E. García de la Peña*, J. Calahorra*, C. González Enguita*, C. Alférez, R. Vela*, L. Hernando y S. Casado

Servicios de Nefrología y * Urología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Se presenta la experiencia de los 151 trasplantes renales de donante vivo emparentado realizados en la Fundación Jiménez Díaz entre 1968, fecha del primer injerto de este tipo, y 1993. Dado lo dilatado del período analizado y las profundas modificaciones que a lo largo de estos 25 años se han producido en todos los aspectos médicos del trasplante renal, el análisis se ha centrado en la supervivencia del injerto por grupos de pacientes con características peculiares que nos permiten su consideración por separado. La mejor evolución corresponde a los 33 receptores de hermanos HLA idénticos, todos excepto uno con tratamiento clásico (Aza + Pred), con una supervivencia actuarial a los 5, 10, 15 y 22 años de 80, 69, 69 y 59 % respectivamente. A los mismos períodos de tiempo y con el mismo tratamiento, los 51 Tx haploidénticos realizados entre 1968-1981 (grupo «histórico») fueron los que tuvieron peores resultados, 45, 32, 23 y 19 %, abandonándose su práctica. En 38 ocasiones el injerto procedía de un donante haploidéntico del que previamente había recibido transfusiones específicas (grupo TDE), siendo la supervivencia al 5.º y 11.º año del 70 y 65 % respectivamente, sin que la misma se viera afectada por el tratamiento inmunosupresor (20 Aza + Pred, 18 CsA + Aza + Pred). En el grupo más reciente constituido por 26 receptores de donantes haploidénticos sin TDE tratados con triple terapia (grupo CsA), la supervivencia del injerto a los cinco años fue del 79 %. El insuficiente número de donantes de cadáver, y los buenos resultados a largo plazo del Tx de vivo haploidéntico con TDE y/o Ciclosporina y entre hermanos HLA idénticos, justifica el empleo de esta opción terapéutica cuando ello sea posible.

Palabras clave: *Trasplante de vivo. Donante HLA idéntico y haploidéntico. Transfusiones donante específicas.*

Recibido: 17-IV-95.
Aceptado: 26-VI-95.

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

TWENTY FIVE YEARS OF LIVING RELATED RENAL TRANSPLANT. THE EXPERIENCE OF FUNDACION FIMENEZ DIAZ

SUMMARY

The outcome of 151 kidney transplants from living-related donor carried out at the Fundación Jiménez Díaz from 1968 till December 1993 was reviewed. Due to the long period analyzed and the considerable modifications taking place during this period of time, the patients were divided into four groups based on patient selection and methods of immunosuppression: Group I (1968-1980) a total of 50 haploidentical recipients («historical group») all under treatment with classical azathioprine (Aza) and prednisone (Pred). Group II (1971-1989), 33 HLA identical siblings also treated with Aza and Pred: Group III (1982-1993) included 38 haploidentical recipients after a protocol of donor specific blood transfusions (DST), 20 treated with Aza and Pred and 18 with triple therapy cyclosporin (CsA), Aza and Pred: Group IV (1988-1993), 26 haploidentical patients without DST and triple therapy (CsA, Aza, Pred). The best outcome was in HLA identical siblings recipients with an actuarial survival at 5, 10, 15 and 22 years of 80, 69, 69 y 59 % respectively. Worse results were obtained at the same time intervals and with the same treatment in the 51 haploidentical transplants performed in the period 1968-1981 («Historical group») 45, 32, 23 and 19 %, and therefore this option of treatment was abandoned. On 38 occasions the graft was from a haploidentical relative who previously donated blood to the recipient (donor specific transfusion. TDE group); the survival at 5 and 11 years was 70 and 65 % respectively. This survival was not affected by the two options of immunopression (20 Aza + Pred, 18 CsA + Aza + Pred). In Group IV, the most recent in time, the graft survival after five years of the 26 haploidentical recipients was 79 %.

The ever-increasing shortfall in cadaver donors in relation to the demand, and also the good long-term results of living related renal grafts (HLA identical siblings, haploidentical with DST and/or cyclosporin), justify the promotion of this kind of treatment in chronic renal failure.

Key words: *Living-related donor. HLA identical and haploidentical. Donor Specific transfusions.*

Las primeras experiencias clínicas de trasplante renal en los años 50 se realizaron con riñones de donantes vivos estrechamente emparentados con el receptor, fundamentalmente hermanos gemelos y hermanos HLA idénticos (igualdad en los dos haplotipos y cultivo mixto de linfocitos negativo), obteniéndose con ellos unos excelentes, aunque entonces sorprendentes resultados^{1,2}. En los años siguientes, el trasplante de donante vivo (Tx) se hizo extensivo a donantes con menor compatibilidad HLA, padres o hermanos haploidentícos, con resultados substancialmente peores³, muy similares a los que se obtenían con los injertos de donante cadáver que ya entonces habían adquirido un gran auge. Por este motivo, mu-

chos grupos incluido el nuestro⁴, cuestionaron la conveniencia de seguir realizando injertos de donante vivo con menor compatibilidad, hasta que se encontraran nuevos abordajes de estudio y selección de la pareja donante/receptor o se dispusiera de fármacos más eficaces contra el rechazo que permitieran mejorar los resultados.

A finales de los 70 diversos estudios clínicos, apoyados en trabajos experimentales que demostraban que la trasfusión de sangre del animal que posteriormente iba a ser donante facilitaba, a través de una supuesta supresión de la respuesta específica contra el donante, la tolerancia al injerto⁵, evidenciaron que el empleo de un protocolo de trasfusiones similar en humanos

(trasfusiones donante específicas, TDE) mejoraba la evolución de los trasplantes de vivo haploidéntico, consiguiéndose resultados similares a los obtenidos con los injertos de hermanos HLA idénticos, considerados en cualquier caso los mejores candidatos^{6,7}.

Por otro lado, la disponibilidad y utilización de la ciclosporina (CsA) a principios de los 80 se acompañó de una mejoría global del resultado de los trasplantes, tanto de cadáver como de vivo haploidéntico, sin necesidad aparente en éstos últimos de realizar trasfusiones específicas del donante, y con la ventaja de evitar el riesgo de sensibilización del receptor, circunstancia que imposibilita la realización del trasplante^{8,9}.

Más recientemente, acuciados por la necesidad de paliar en lo posible el insuficiente número de órganos de cadáver se ha preconizado, también con buenos resultados, el trasplante de donante vivo emparentado aunque no genéticamente relacionado con el receptor (caso de los esposos), realizados a continuación de un plan de trasfusiones donante específicas o de algún otro protocolo^{9,10,11}.

A lo largo de los 25 años transcurridos entre 1968, año en el que en la FJD se llevó a cabo el primer Tx de vivo con el riñón de una hermana, y diciembre 1993 en que hemos realizado el injerto número 151 de este tipo, nuestro programa de trasplante de donante vivo ha atravesado como es lógico todas las etapas más arriba esbozadas; hemos pasado por la experiencia extraordinariamente positiva del Tx entre hermanos HLA idénticos, 33 casos, incluido uno de gemelo univitelino con excelente función renal transcurridos ya 22 años. A lo largo de los 70 vivimos la época desfavorable de los Tx haploidénticos con tratamiento convencional (Aza + Pred), 50 casos, cuyos resultados similares a los de donante cadáver de aquella época nos llevaron a suspender de forma temporal este tipo de injertos⁴. A principios de los 80, apoyados en la experiencia de Cochrum⁷ iniciamos un protocolo de TDE similar al suyo, aunque aplicado a todos los receptores de vivo haploidéntico y no únicamente a los pacientes con reactividad elevada en el cultivo mixto de linfocitos como este autor propugnaba. Animados por los buenos resultados de los 16 casos iniciales¹², a finales de 1993 hemos completado con el mismo protocolo un total de 41 trasplantes, entre ellos tres de donante familiar no genéticamente relacionado (esposos). El riesgo de sensibilización del receptor, de un 18 % en aquella nuestra primera experiencia y aunque menos elevada que la de otras series más amplias¹³, nos llevó en un pri-

mer momento a modificar el protocolo mediante la administración de azatioprina simultáneamente con las TDE¹⁴ y posteriormente, cuando se dispuso de la ciclosporina (CsA), a prescindir de las TDE ante la aparente evidencia de que el efecto inmunosupresor de este nuevo fármaco era suficiente para conseguir unos resultados similares a los obtenidos con las TDE, sin riesgo de sensibilizar al enfermo contra el donante¹⁵. Con este abordaje terapéutico, esto es iniciando el tratamiento con CsA en los días previos al trasplante y continuando luego ininterrumpidamente su empleo, hemos realizado en los últimos años 26 trasplantes de vivo haploidénticos.

En el presente trabajo recogemos esta experiencia en trasplante renal de vivo, que en el período 1965-1993 ha representado el 30 % de nuestra actividad trasplantadora total (362 Tx cadáver, 151 Tx vivo) (fig. 1), experiencia por otro lado que junto con la del Hospital Clínico de Barcelona es la más amplia de nuestro país.

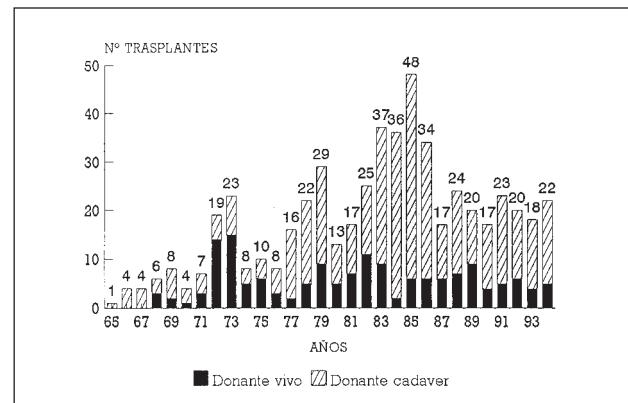


Fig. 1.—Trasplante renal FJD. Evolución por años.

PACIENTES Y METODOS

Entre 1968 y diciembre de 1993 se han realizado en la FJD 151 Tx de donante vivo emparentado. En 147 casos existía una relación genética entre donante y receptor (95 padres/52 hermanos) mientras que en cuatro casos el parentesco era meramente social (esposos). En 140 casos (94 %) se trataba de primeros Tx, siendo los once restantes segundos injertos de uno previo de cadáver (ocho pacientes) o de vivo (tres pacientes). Las causas de la insuficiencia renal que llevaron al trasplante fueron glomerulonefritis 88 (58 %), esclerosis renal de causa no filiada 29 (18 %), enfermedades congénitas/hereditarias 16 (10 %) (de ellas seis poliquistosis), tubulointersticiales nue-

ve (5 %), y un grupo de nueve enfermos con una miscelánea de diagnósticos (HTA, diabetes,..).

Considerando el dilatado período de actuación (25 años) y los importantes cambios que a lo largo de este tiempo se han producido en el manejo clínico y quirúrgico de los enfermos, en los tratamientos inmunosupresores y antibióticos, en los criterios clínicos e inmunológicos relativos a la selección de la pareja donante receptor, en los métodos de diagnóstico y tratamiento de la nefropatía de rechazo, etc., nos ha parecido más oportuno por más realista hacer una valoración de los resultados no de forma global, sino agrupando a los pacientes de acuerdo con criterios comunes, que por tener una suficiente y reconocida personalidad, nos permite poder separarlos en grupos homogéneos diferentes.

Hermanos HLA idénticos (identidad en los dos haplotipos y CML negativo): 33 trasplantes realizados entre 1971 y 1989 (incluye un hermano gemelo univitelino), 60 % varones, edad 29 años¹⁸⁻⁵¹: tratamiento clásico en todos los casos (azatioprina y prednisona) excepto en uno (2º Tx de vivo) tratado con triple terapia (azatioprina, prednisona y ciclosporina).

Haploidenticos con TDE: 38 casos (entre 1982 y 1993) de los que en 34 el riñón procedía de padres y en cuatro de hermanos, de los que previamente habían recibido transfusiones donante específicas (TDE). Veinte casos (52 %) fueron tratados con la terapia clásica, y los dieciocho últimos, a partir de 1985, con triple terapia. El 57 % eran varones, y la edad media era de 27 años (19-56 años). El protocolo de las TDE ha sido descrita con anterioridad¹². Brevemente consiste en la transfusión donante-receptor de tres unidades de 200 ml de sangre fresca completa, con un intervalo aproximado entre cada una de tres semanas. Quince días después de cada una de las transfusiones se determina la aparición o no de anticuerpos citotóxicos en el receptor contra los linfocitos del donante, realizándose el trasplante sólo si la prueba cruzada se mantiene negativa al final del procedimiento. Con el fin de disminuir el porcentaje de pacientes que por sensibilizarse contra el donante no pueden llegar a ser trasplantados, a lo largo de todo el protocolo de las TDE el receptor es tratado con azatioprina (1-2 mg/kg/día).

Haploidenticos con CsA: Bajo esta epígrafe se engloban los 26 pacientes trasplantados con un injerto de donante vivo haploidentico (24 padres, dos hermanos) que no habían recibido TDE previas y que fueron tratados con ciclosporina (Pred + Aza + CsA). Tanto en estos pacientes como en los del gru-

po anterior con TDE e igualmente triple terapia, el empleo de la CsA se inició tres-cuatro días antes de realizarse el trasplante.

Estos 26 pacientes constituyen el grupo de trasplantes realizados en fecha más reciente, entre 1988-1993, lo integran fundamentalmente varones (76 %), y tiene una edad media de 29 años (18-46 años). Uno de ellos era diabético.

Genéticamente no relacionados: Grupo compuesto por cuatro enfermos receptores del riñón de alguno de sus cónyuges (dos maridos y dos esposas). En los tres casos más recientes, un varón y dos hembras, el receptor había recibido TDE previas del donante y fueron tratados con CsA, mientras que en el cuarto paciente, trasplantado en 1968, existía fortuitamente identidad de los cuatro antígenos HLA A y B entre donante y receptor y había recibido tratamiento clásico, Aza + Pred.

Grupo «historico»: Constituido por los 50 pacientes trasplantados en los años iniciales del programa, entre 1968 y 1981, en todos los casos bajo tratamiento clásico (Aza + Pred), parte de los cuales han sido motivo de una publicación previa⁴. Todos eran receptores de un donante haploidentico, 38 de padres y 13 de hermano, siendo la edad similar a la de los otros grupos (26 años).

Información y selección de la pareja donante receptor: Como es lógico ambos aspectos han evolucionado a lo largo de este período de tiempo pero por lo general, sobre todo en los últimos 10-12 años, a los pacientes en diálisis candidatos a un trasplante se les informa de la alternativa del injerto de vivo como la mejor posibilidad teórica para la solución de su problema, tanto por los resultados a largo plazo como por constituir la posibilidad más tangible de trasplantarse en un corto período de tiempo. También se hacen consideraciones sobre la ausencia de efectos negativos para el donante que desaconsejen la uninefrectomía, tanto a partir de los datos de la literatura como de los obtenidos en nuestra propia experiencia¹⁵, así como de la dificultad que existe para conseguir un riñón de cadáver dado el número de enfermos a la espera de recibirlo (período de tiempo medio de 4 años)¹⁶.

Aparte de señalar todos estos hechos que podríamos considerar positivos, hacemos un énfasis especial en la importancia de la voluntariedad y altruismo de la donación, así como en la posibilidad teórica del fracaso del injerto (5-10 % el primer año), cumpliendo siempre por último el requisito de comparecencia ante el Juez del Registro Civil

(Ley de trasplantes 1979), con lo que ambos aspectos quedan absolutamente claros.

Consideramos donantes potenciales a todos los sujetos emparentados genéticamente o no con el receptor (padres, hermanos, esposos...) que en pleno uso de sus facultades intelectuales, siendo legalmente mayores de edad, con un grupo sanguíneo compatible, y con función renal normal, no tengan en la historia clínica, exploración física, y estudios complementarias, alteraciones que en la situación de su futuro como sujetos monorenos pudieran conllevar un riesgo médico teórico para su integridad personal. En ningún caso hemos aceptado donación de hijos para alguno de sus padres, o de sujetos no relacionados familiarmente con el receptor.

Tratamiento inmunosupresor: Ya ha sido esbozado al referirnos a los diferentes grupos de enfermos, pudiendo decir en términos generales que a pesar de que a lo largo de estos 25 años tanto la asociación como la dosis de los diferentes fármacos se han modificado dependiendo de la experiencia y de los conocimientos de cada momento, hemos sido bastante fieles a pautas terapéuticas similares. Como tratamiento de fondo se han utilizado dos pautas: Tratamiento clásico (azatioprina y prednisona) 103 casos (32 hermanos HLA idénticos, 20 haploidénticos con TDE, 50 haploidénticos grupo histórico, un familiar no relacionado) y triple terapia (azatioprina, prednisona y ciclosporina) 48 pacientes (un hermano HLA idéntico, 18 haploidénticos con TDE, 26 haploidénticos sin TDE, y tres familiares no relacionados). El tratamiento de las crisis de rechazo en todos los casos con 6-metilprednisolona (dosis total acumulada 3 g) y ATG a la dosis y duración recomendadas en los rechazos corticorresistentes.

La dosis de prednisona ha ido disminuyendo con el paso de los años, empleándose desde 1986 dosis de 30 mg/día en pauta descendente con el objetivo, en los casos de mejor evolución, de pasarlo a pauta alterna a los seis meses (10 mg/48 h) y suspenderla definitivamente trascurrido el primer año.

La azatioprina a razón de 2-3 mg/kg/día modificándose en relación con la cifra de leucocitos. En los casos de triple terapia, la dosis era algo menor (1-2 mg/kg/día).

La ciclosporina, iniciada en los tres-cuatro días previos al Tx, se utiliza a dosis de 8 mg/kg/día la primera semana y descenso de 1 mg/kg semanal hasta llegar a 5mg/kg en la cuarta semana. Como pauta de mantenimiento 2-5 mg/kg/día. En ningún

caso está previsto suspenderla.

Análisis estadístico: Las características de los pacientes de los cuatro grupos se compararon utilizando el test del Chi cuadrado y el test de la t de Student. La supervivencia de pacientes e injertos se ha analizado por medio de curvas de supervivencia actuarial de Cutler-Ederer¹⁷. Se consideró pérdida del injerto tanto la incapacidad de éste para mantener al paciente fuera del programa de diálisis, como la muerte del paciente con el riñón funcionando. En el cálculo de la mortalidad se consideraron incluidos los tres meses posteriores a la pérdida del injerto, cuando el enfermo estaba ya en diálisis.

RESULTADOS

La supervivencia actuarial del injerto en los cuatro grupos de receptores genéticamente relacionados con el donante se expone en la figura 2. A largo plazo, los dos únicos grupos comparables por tiempo de evolución y por haber recibido un tratamiento similar con azatioprina y prednisona, son el de los hermanos HLA idénticos y el de los denominados «históricos»: la supervivencia del injerto al 1.º, 5.º, 10.º, 15.º, y 22.º año de los HLA idénticos (97, 80, 69, 69, y 59 %) y de los haploidénticos «históricos» (70, 45, 32, 23, y 19 %), demuestra claramente la influencia que la compatibilidad HLA tiene en la evolución a largo plazo. Respecto al grupo de hermanos HLA idénticos (nueve de ellos con el injerto funcionando después de quince o más años) la pérdida del mismo se debió a rechazo en 10 casos (en uno tras el abandono voluntario del tratamiento), mientras que otro se contabilizó como pérdida al fallecer el paciente por hepatopatía a los seis años del Tx con el injerto

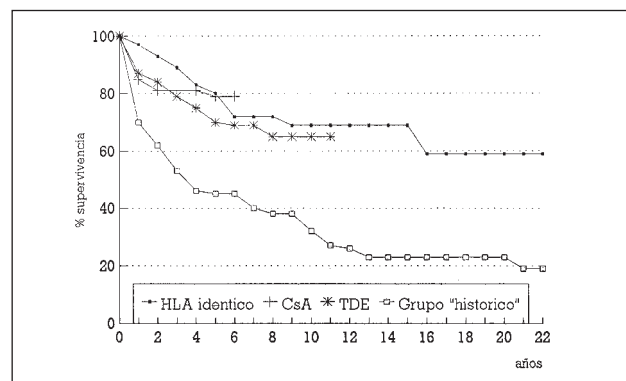


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del injerto en sus diversas modalidades

funcionante: en los 20 pacientes que conservan el riñón funcionante en la actualidad, el tiempo medio de evolución es de 14,7 años, y todos excepto tres tienen una creatinina sérica < 1,5 mg %.

De forma similar, el 89 % de las pérdidas del injerto en el grupo «histórico» lo fue por nefropatía de rechazo agudo o crónico, y el resto por diferentes causas (cardiovascular y sepsis fundamentalmente)

A los seis años, tiempo máximo al que es posible comparar la evolución de los cuatro grupos, existe una diferencia muy marcada entre la supervivencia del injerto en el grupo de los «históricos» (supervivencia del 43 %) y la de los otros tres : HLA idénticos 72 %, TDE 70 %, CsA 78 %.

En el grupo de 38 pacientes con TDE, la supervivencia del injerto al 1.º, 5.º y 11.º año fue del 87, 70 y 65 %, no habiendo dentro de este grupo diferencias significativas entre la evolución de los 20 que recibieron el tratamiento clásico (Aza + Pred), y los 18 restantes, más recientes en el tiempo, que recibieron además ciclosporina (fig. 3).

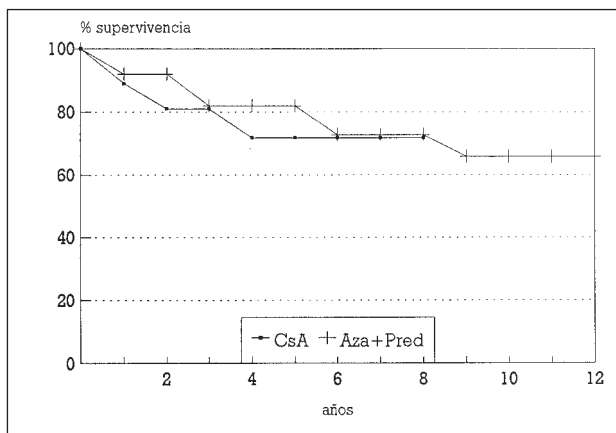


Fig. 3.-Haploidenticos con TDE. Supervivencia injerto según Ttº.

En los 26 enfermos tratados con triple terapia sin TDE previas (grupo CsA), los resultados al 1.º y 5.º año son del 85 y 79 % respectivamente, no significativamente diferentes de los del grupo anterior (87 y 70 % respectivamente).

Tres de los cuatro receptores de injertos procedentes de familiares genéticamente no relacionados mantienen el riñón funcionante después de 8, 2 y 1 año de evolución (los tres han recibido TDE previas y triple terapia). El cuarto paciente, trasplantado en 1969 falleció por causa hepática a los ocho años con el riñón normofuncionante.

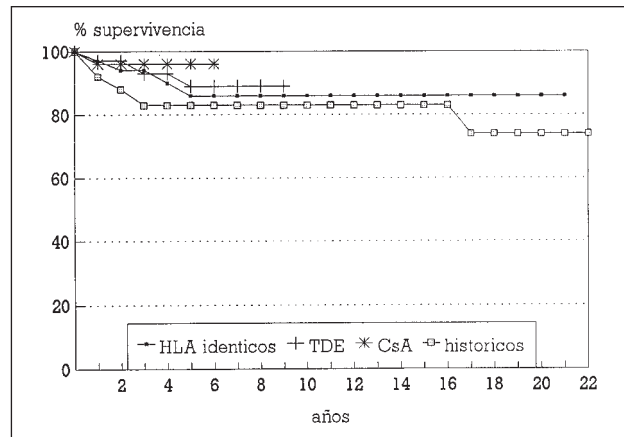


Fig. 4.-Supervivencia actuarial del enfermo.

Con respecto a la mortalidad de los enfermos las diferencias son mucho menos acusadas, siendo globalmente inferior al 10 % en los cuatro primeros años de evolución en todos los grupos, excepto en el considerado «histórico», que en dicho período de tiempo acumuló una mortalidad del 17 %, valor que posteriormente se estabilizó (fig. 4).

COMENTARIOS

Los primeros trasplantes renales se realizaban casi exclusivamente con riñones de donante vivo, obteniéndose con ellos resultados sorprendentemente buenos para la época^{1,2}. Con la aparición y desarrollo de la inmunosupresión farmacológica a principios de los 70 y sobre todo con la utilización de la Ciclosporina en los 80, los trasplantes de donante cadáver aumentaron en número y en buenos resultados arrinconando muchas veces en el olvido más absoluto a la que durante muchos años fue la única opción de sobrevivir en buenas condiciones de estos enfermos. Sin embargo, a pesar de la supremacía actual por número del trasplante de cadáver, el injerto de donante vivo continua siendo una opción extraordinariamente interesante en el tratamiento de la uremia terminal, no pudiendo considerarse ni el recurso de países subdesarrollados (algunos de ellos inmersos en el contexto del comercio de órganos), ni el de grupos sociales que por razones de tipo cultural que les impide aceptar el diagnóstico de muerte cerebral, realizan pocos trasplantes de cadáver (casos por ejemplo de Corea y Japón). Precisamente países que no son subdesarrollados en lo económico ni inmovilistas en lo cultural como sucede con

los Países Escandinavos y con los Estados Unidos, son los que realizan un mayor número de trasplantes de donante vivo, aproximadamente un 25 % del total¹⁸.

De hecho, las dos razones que históricamente justificaron la realización de este tipo de injertos, el insuficiente número de donantes cadáver para un colectivo de enfermos cada vez más numeroso^{19, 20} y los buenos resultados del injerto a corto y sobre todo largo plazo, continúan estando vigentes en la actualidad^{21, 22, 23}. Además de esto, la posibilidad de programar el trasplante haciéndolo coincidir con la mejor situación clínica del paciente, acortando además el tiempo de estancia en diálisis, y el hecho de que la nefrectomía carezca de efectos secundarios significativos para el donante, tanto por el riesgo de mortalidad relacionado con el acto quirúrgico^{24, 25}, como por las consecuencias clínicas^{24, 26, 27} y/o psicológicas²⁸ que la situación de monoreno pudiera depararle a largo plazo, son argumentos que justifican sobradamente su realización. Las comentaremos brevemente.

El insuficiente número de donantes renales de cadáver es en la actualidad a nuestro juicio la razón fundamental que justifica el trasplante de donante vivo, una vez que la mejoría de los resultados del Tx de cadáver obtenidos con la Ciclosporina ha recordado (aunque no equiparado) la diferencia que en este sentido le separaba con desventaja de los primeros. La escasez de riñones de cadáver se mantiene en nuestro país aún a pesar del esfuerzo de los últimos años para aumentar la obtención de órganos, esfuerzo que nos ha colocado por cierto a la cabeza del mundo en cuanto a número de trasplantes pmp (38,4 en 1993)²⁹, y no sólo porque la cifra global de injertos ha tendido a estabilizarse²⁹, sino porque al haberse ampliado la indicación del trasplante a pacientes que hasta hace unos pocos años no eran considerados candidatos (por edad avanzada fundamentalmente), se mantiene una acusada desproporción entre la oferta y la demanda. Así, por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, cuya tasa anual de trasplantes en 1993 era similar a la de la media Nacional (38,7 ppm), los 287 injertos renales realizados en este período representaron el 26 % de los 1.076 pacientes a la espera de tal eventualidad³⁰ indicando que harían falta cuatro años para trasplantar a todos los enfermos de la lista de espera. Con una actividad trasplantadora semejante (ppm) en el área de influencia del hospital Marqués de Valdecilla el tiempo de espera sería de tres años³¹, y aproxi-

madamente 2,5 años en la comunidad Canaria, la más activa a este respecto del país³². Con ser largo este tiempo de espera, debe tenerse en cuenta además que la posibilidad práctica de trasplantarse de un determinado paciente no puede asimilarse a un simple cálculo matemático, y que es bien sabido como determinados sujetos tienen una especial facilidad o simplemente suerte para encontrar una o varias oportunidades para trasplantarse en los años iniciales de su permanencia en lista, mientras que otros, con razones objetivas (hipersensibilizados, tipoaje inhabituales...) o sin ellas, se eternizan esperando su oportunidad durante períodos que van mucho más allá de los considerados habitualmente «tiempos medios de espera».

El mejor resultado del Tx de vivo con respecto al de cadáver fue en su momento a nuestro juicio una razón de importancia similar o mayor si cabe a la de la escasez de órganos para realizar este tipo de injertos. Con la llegada de la ciclosporina las diferencias se han atenuado, y aunque la evolución sigue siendo favorable a los primeros^{21, 22, 23}, es posible que su argumentación haya perdido fuerza: no obstante debería considerarse que ambas razones son complementarias, ya que cada trasplante de vivo no hace sino aumentar la posibilidad de trasplantarse de los pacientes en lista de espera de cadáver, por la simple eliminación de teóricos competidores.

Queda claro a través de los resultados de este y de otros trabajos, que la mejor evolución corresponde a los injertos procentes de hermanos HLA idénticos, con una supervivencia actuarial en nuestro caso del 59 % a los 22 años, impensable con los tratamientos actuales para un Tx de cadáver, y una predicción de supervivencia media en todos los casos superior a 20 años^{21, 33, 34}.

El resultado de los injertos de hermano haploidéntico o de padres, que en definitiva constituyen el grueso de los Tx de vivo, no tienen con respecto a los de cadáver una diferencia tan marcada como la de los anteriores, pero mantienen con respecto a estos una ventaja evidente que debe tenerse en cuenta. Esta diferencia según datos recientes de la UNOS sobre más de 40.000 injertos renales (todos con ciclosporina) se estima a los diez años de un 14 % (54 % vs 40 %)²¹, cifra similar a la de otros estudios, algunos de los cuales se recojen en un reciente editorial al respecto publicado en la revista «Nefrología»³⁵.

De la misma forma que los diferentes tratamientos inmunosupresores no parecen influir significativamente en la ya de por sí excelente evolución de los

Tx entre hermanos HLA idénticos^{36, 37}, no sucede lo mismo con los injertos de vivo haploidéntico, y en ellos tanto las TDE como el empleo de CsA han mejorado de forma importante su evolución^{6-8, 11, 12, 38}. Así, si bien en nuestro grupo de haploidénticos (grupo histórico) los resultados no fueron buenos (aún considerando los años en que se realizaron) siendo el motivo que nos llevó a abandonar su práctica⁴, la situación cambió totalmente con la adopción del protocolo de TDE y con la ciclosporina como base de la inmunosupresión. Con las TDE se obtuvieron resultados inicialmente similares a los de hermano HLA idéntico y a los diez años una supervivencia actuarial del 68 %¹², no tan buena como la de estos, pero probablemente mejor que la de cualquier serie de donante cadáver. Dentro de este grupo de Tx con TDE no se aprecia que la CsA modifique la evolución del injerto con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento clásico (fig. 3), aunque los subgrupos son muy pequeños como para poder extraer conclusiones.

La inmunosupresión con CsA sin TDE previas también ha deparado excelentes resultados en Tx de vivo haploidéntico, y de acuerdo con la opinión de algunos podría ser la mejor opción para estos enfermos por la ventaja de evitar el riesgo de sensibilización secundario a las transfusiones^{8, 9, 39}. Nuestra experiencia en 26 casos (grupo CsA) con una supervivencia del injerto de 85 y 79 % a uno y cinco años (fig. 2) muy semejante a la del grupo con TDE, tampoco nos permite decantarnos por una u otra opción; los grupos con mayor experiencia, caso de la SEOPF con más de 1.000 trasplantes de ambas modalidades, tampoco tienen claro cual de los dos es el protocolo de elección³⁸.

Considerando la base genética de la reacción de rechazo, no deja de sorprender la excelente evolución del Tx entre familiares sin ningún lazo genético, caso de los esposos, cuyos resultados en las series más numerosas son similares a los obtenidos con riñones de vivo haploidénticos^{21, 40, 41, 42}. En algún caso el éxito se podría relacionar con una teórica modulación de la respuesta inmune secundaria a las TDE previas⁴⁰, aunque es posible que factores tan sencillos como el acortamiento del tiempo de espera en diálisis, la elección del momento óptimo para el Tx, el estudio riguroso del donante, el tiempo de isquemia mínimo, la inmunosupresión durante los días que preceden al acto quirúrgico, y desde luego el empleo de la Ciclosporina, sean sin más los factores responsables de este hecho. Nuestra experiencia de

tan sólo cuatro casos de esta modalidad de trasplante de vivo relacionado prácticamente nos impide opinar al respecto, por más que los resultados en estos pacientes hayan sido favorables.

En resumen, no parece haber razones tanto por los resultados como por el número insuficiente de riñones de cadáver, para que el trasplante de vivo no tenga un mayor protagonismo en el tratamiento de la IRC. Prácticamente la totalidad de los países con un desarrollo sanitario similar o superior al nuestro así lo entienden y dependiendo de las circunstancias de cada uno y a pesar de que en los últimos años su número global haya disminuido, un porcentaje que oscila entre el 5 % y el 25 % de los trasplantes que realizan son de donante vivo. Por más que en nuestro país el índice de obtención de órganos de cadáver ha alcanzado uno de los niveles más altos del mundo, entre otras razones por haberse ampliado, quién sabe si peligrosamente, los criterios de aceptación de los donantes, deberíamos comprender que la capacidad de obtención de riñones de cadáver tiene un tope al que probablemente ya estamos llegando a tenor de la estabilidad del número global de trasplantes de los últimos años: en estas circunstancias no se comprende que la actividad trasplantadora de donante vivo en España sea prácticamente nula, y lo que es peor, tampoco se entienden las razones por lo que esto sucede: así, en una encuesta reciente patrocinada por la SEN y la ONT para conocer la opinión de los nefrólogos españoles sobre ésta alternativa terapéutica⁴³, se obtuvieron los siguientes, a nuestra manera de ver, sorprendentes resultados. 1.º de los 30 hospitales que respondieron a la encuesta, 23 (77 %) habían realizado «algún trasplante de este tipo. 2.º tan sólo cuatro centros (13 %) no contemplan el trasplante de vivo como opción terapéutica de la IRC y 3.º para el 86 % de los consultados la no realización de este tipo de trasplantes se debía a que «el aumento progresivo del número de donaciones de cadáver ha hecho olvidar el tema». De estas respuestas podría deducirse que la mayoría de los Centros españoles son partidarios o por lo menos no están en contra del Tx de vivo, y que la razón de no realizar un mayor número radica en que el número de trasplantes de cadáver es suficiente para atender a la lista de espera (..??). Es esperanzador, sin embargo, el hecho de que ante la pregunta de si en futuro se piensa potenciar esta técnica, el 56 % de los encuestados respondiera afirmativamente.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento más sincero para todas aquellas personas, profesionales sanitarios y familiares donantes fundamentalmente, que a lo largo de estos 25 años han hecho posible esta realidad.

Bibliografía

- Murray JE, Merrill JP y Harrison JH: Kidney Transplantation between seven pairs of identical twins. *Annals Surg* 148, 343-358, 1958.
- Hamburger J, Crosnier Jy Dormont J Experience with 45 renal homotransplantation in man. *Lancet* 1, 985-996, 1965.
- Terasaki PI, Toyotome A, Mickey MR, Cicciarelli J, Iwaki Y, Cecka M y Tiwari J Patient, graft and functional survival rates: an overview. En Terasaki PI, ed. *Clinical Kidney Transplants* 1985. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1-27, 1985.
- Plaza JJ, Vela R, García de la Peña E, Rodríguez Miñón J, Egi-do J, Sánchez Crespo M, Casado S, Moreno M, Kreisler M y Hernando L: Análisis de los resultados del trasplante renal entre 30 hermanos HLA idénticos. Comparación con 35 trasplantes de donante vivo haploideéntico. *Nefrología* 2, 121-127, 1982.
- Halasz NA, Horloft NJ y Hirose F: Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood. *Transplantation* 2, 453-467, 1964
- Cochrum KC, Hanes D, Potter D, Vicenti F, Amend W, Feduska N, Perkins H y Salvatierra O: Donor specific blood transfusions in HLA-D disparate one haplotype related allografts. *Transplant Proc* 11, 1903-1907, 1979.
- Salvatierra O, Vicenti W, Amend JR, Garovay V, Iwaki I, Terasaki P, Potter D, Duca R, Hopper S, Semmer T y Feduska N: Four years experience with donor-specific blood transfusions. *Transplant Proc* 11, 924-931, 1983
- Flechner SM, Kerman RH, Van Buren C y Kahan BO: Successful transplantation of cyclosporine treated haploidentical living-related renal recipients without blood transfusions. *Transplantation* 37, 73-76 1984.
- Kidney transplantation from unrelated living-donors; time to reclaim a discarded opportunity. *N Engl JMed* 314, 914-916, 1986.
- Renal transplantation from distant relatives. *Transplant Proc* 23, 2570-2571, 1992.
- Sollinger HW, Kalayoglu M y Belzer FO: Use of the donor specific transfusion protocol in living-unrelated donor-recipient combinations. *Ann Surg* 204, 315-319, 1986.
- Plaza JJ, Moreno M, Kreisler M y Hernando L: Efecto de las transfusiones donante-específicas en la evolución del trasplante renal de vivo. *Nefrología* 4, 117-123, 1984.
- Salvatierra O, Vicenti W, Amend J, Garovay M, Iwaki I, Terasaki P, Potter D, Duca R, Hopper S, Semmer T y Feduska N: Four years experience with donor specific blood transfusions. *Transplant Proc* 15, 924-931, 1983.
- Flechner SM, Kerman RH, Van Buren C y Kahan BU: Successful transplantation of Cyclosporine treated haploidentical living related renal recipients without blood transfusions. *Transplantation* 37, 73-79, 1984.
- Plaza JJ, Santos JC, Franco S, Dahen R, Núñez Jy Hernando L: Trasplante renal de vivo: riesgo y evolución a largo plazo de los donantes. *Nefrología* 7, 28-289, 1987.
- Memoria del Madrid Trasplante, 1993.
- Cutler JS y Ederer F: Maximun utilization of the life table method in analyzing survival. *JChron Dis* 8, 699-712, 1958.
- Trasplante renal. *Revista Española de trasplantes* 2, 35-34, 1993.
- Matesanz R: La donación de órganos: un problema de todos. *Nefrología* XI. Supl 1:1-4, 1991.
- Suthanthiran M y Strom T: Renal transplantation. *N Engl JMed* 331, 365-375, 1994.
- Cecka JM y Terasaki P: The UNOS scientific renal transplant registry. *Clinical Transplant* 1993. Terasaki and Cecka, eds. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, 118, 1993.
- Opelz G: Collaborative transplant study-10 year Report. *Trans Proc* 24, 2342-2355, 1992.
- Mickey R, Cho RW y Carnahan E: Long-term Graft survival. *Clinical transplant* 1990. Terasaki and Cecka, eds. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles 385-396, 1990.
- Bay WH y Hebert LA: The living donor in Kidney transplantation. *Ann Intern Med* 106, 719-727, 1987.
- Levey AS, Hou S y Bush HL: Kidney transplantation from unrelated living donors. Time to reclaim a discarded opportunity. *N Eng JMed* 314, 914-916, 1986.
- Vicenti F, Amend J WJC, Kaysen G, Feduska R, Birnbaum J, Duca R y Salvatierra O: Long term renal fuction in kidney donors. *Transplantation* 36, 626-629, 1983.
- Narkum-Burgess D, Nolan C, Norman J, Page W, Miller P y Meyer T: Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 43, 1110-1115, 1993.
- Westlie L, Fouchald P, Talsth T, Jacobsen A y Flatmark A: Quality of life in Norwegian kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 8, 1146-1150, 1993.
- Trasplante renal. *Rev Esp Trasp* 3, 73-75, 1994.
- Oficina regional de coordinación de trasplante. Consejería de Salud. Comunidad de Madrid. Memoria de trasplantes 1993.
- Programa de trasplantes del hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Informe de actividad de 1993.
- Memoria de trasplante de órganos 1991. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Gobierno de Canarias.
- Terasaki PI, Cecka JM, Gjerston DW, Cho Y, Takemoto S y Cohn M: A ten year prediction for kidney transplant survival. *Clinical Transplant* 1992. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 501-502, 1992.
- Bonomini V: Ethical aspects of living donation. *Transplant Proc* 23, 2497-2499, 1991.
- Ortuño J Ventajas e inconvenientes del trasplante renal de vivo. *Nefrología* 14, 272-279, 1994.
- Laskow DA, Diethelm AG, Hudson SL, Dierhoi MH, Barber WH, Barger BO, Gaston RS, Julian BA y Curtis JJ Analysis of

- 22 years experience in living-related transplantation at the University of Alabama in Birmingham. *Clinical Transplant* 1991. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 179-191, 1991.
37. Cecka JM y Terasaki PI: The UNOS scientific renal transplant registry. *Clinical Transplant* 1992. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1-12, 1992.
 38. Sanfilippo F y Vaughan WK: Results of live-donor renal transplantation: The SEOPF multicentre study. *Transplant Proc* 19, 1489-1491, 1987.
 39. Groth GC, Fehrman I, Ringden O y Lundgren G: Related donor Kidney transplantation is the best form of treatment of uremia. *Transplant Proc* 19, 2278-2279, 1987.
 40. Pirsch JD, D'Alessandro AN, Sollinger HV, Voss BJ, Knechtle SJ, Reed A, Kalayoglu M y Belzer FO: Living unrelated renal transplantation at the University of Wisconsin. *Clinical Transplant* 1990. UCLA Tissue Typing laboratory. Los Angeles, 241-245, 1990.
 41. Kaufman DB, Matas AJ, Arrazola L, Gillingham KJ, Sutherland DER, Payne WD, Dunn DL, Gores PF y Najarian J: Transplantation of Kidneys from zero haplotype-matched living donors and from distantly related and unrelated donors in the Cyclosporine era. *Transplant Proc* 25, 1530-1531, 1993.
 42. Par K, Kim YS, Lee EM y Han DS: Single center experience of unrelated living donor renal transplantation in the Cyclosporine era. *Clinical Transplant* 1992. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles 249-258, 1992.
 43. Arias M y De Felipe C: Encuesta sobre trasplante renal de donante vivo en España. Sociedad española de nefrología. Organización nacional de Trasplantes.