

Informe sobre los resultados obtenidos por Madrid-Trasplante durante veinticinco años de colaboración interhospitalaria

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

Servicio de Inmunología. Hospital Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Introducción

Coincidiendo con el XXV aniversario de la creación de la Asociación Interhospitalaria Madrid-Trasplante (MD-TX), hemos tratado de hacer una recopilación de los resultados obtenidos en este período de tiempo.

Los valores cuantitativos totales han podido ser recogidos durante los veinticinco años, mientras que el análisis cualitativo de resultados solamente hace referencia a los últimos doce años, por ser este período en el que la recogida de datos ha sido posible con un margen de fiabilidad aceptable.

Además de la constatación de los datos numéricos se ha realizado una valoración estadística de la posible influencia de diferentes parámetros en la evolución de los trasplantes renales.

Para ello se han diferenciado los trasplantes realizados en adultos y en niños, los casos con tratamiento con CsA desde el inicio del trasplante, los casos de donante cadáver y los de donante vivo y aquellos en que se trata de un primer trasplante o del segundo o sucesivos trasplantes.

Para conseguir una presentación de la memoria lo más breve y objetiva posible, nos limitaremos a comentar los datos más significativos, añadiendo las pertinentes explicaciones cuando sean necesarias en cada uno de los apartados.

Solamente se explicitarán las valoraciones estadísticas (p) con significación estadística. Cuando en ciertas curvas de evolución las diferencias estadísticamente significativas solamente aparezcan en ciertas comparaciones, éstas serán expresadas puntualmente.

El lector podrá observar que en esta Memoria no están incluidos de forma independiente los datos y resultados referidos a 1994. (Una previa publicación enviada a los centros de MD-TX en el mes de abril pasado los recogía pormenorizadamente).

Correspondencia: Dr. M.C. Rementería
Servicio de Inmunología.
Hospital Clínica de Hierro.
San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid.

Material y métodos

Las curvas indicativas de la supervivencia de los enfermos receptores y de los injertos se han realizado según el método del producto límite de Kaplan-Meier, contenido en el software estadístico sólo-BMDP. La valoración de la significancia de las posibles diferencias evolutivas se ha realizado mediante los tests no paramétricos de Peto-Wilcoxon y Gehan's Wilcoxon como generalización del test de Wilcoxon suma de rangos para dos poblaciones. Los análisis de la influencia multiparamétrica de los resultados se han realizado con el método de regresión proporcional, modelo de Cox. Finalmente, sobre la base de los valores observados durante los primeros diez años de evolución, se han realizado unas estimaciones proyectadas a 25 años mediante la distribución de supervivencia Weibull.

El número total de primeros trasplantes de donante cadáver con el que se han realizado la mayoría de los análisis es de 1.194 trasplantes. En algunos estudios comparativos el número de trasplantes analizados puede no coincidir por no contar con la información necesaria en todos los casos.

En la evaluación de resultados se han considerado (salvo que se indique explícitamente otra consideración) las siguientes posibilidades evolutivas: injerto funcionando e injerto no funcionando (que incluye todas las causas: rechazo, fracaso técnico, otras). Los injertos con seguimiento desconocido son tratados como pérdidas de los casos.

En todas las curvas se incluye la información del número de trasplantes en el primero y en el último período de observación.

Resultados

1. Lista de espera

El número de enfermos en lista aumentó gradualmente, alcanzando su máximo en 1984, donde supuso los 800 enfermos. Desde 1985 apareció una ten-

dencia al descenso lento, estabilizándose desde 1990 (fig. 1).

En cuanto al número de enfermos hipersensibilizados, su máximo ocurrió en 1987 (fig. 1). Desde entonces se produjo un brusco descenso de los mismos. Este descenso se debió a dos principales razones. La primera fue el cambio introducido en la definición de esta categoría de enfermos, reconsiderando aquellos pacientes que, aunque en un momento de su historial presentaron tasas superiores al 75% de anticuerpos circulantes, en el último año, y tras cuatro determinaciones trimestrales consecutivas, no presentaron dichas tasas y, en consecuencia, dejaron de ser considerados como hiperinmunizados. Las pruebas cruzadas para estos enfermos se

han realizado con los sueros de máxima tasa de anticuerpos y los presentes previamente al trasplante. En los casos de disparidad en el resultado se evaluó particularmente cada caso, optando el clínico por la decisión más aconsejable en cada situación. La segunda razón justificativa del descenso en el porcentaje de enfermos sensibilizados fue el abandono de la pauta transfusional.

Creemos que debe ser destacado el esfuerzo colectivo para evitar un incremento en la lista de espera de los enfermos del Grupo o en el Sistema ABO. El hecho de haber considerado, en nuestro programa informático de selección de receptores, un cierto grado de prioridad para las combinaciones donante/receptor ABO isogrupo, nos ha permitido mantener a lo largo de estos años un porcentaje de enfermos del grupo o en unos límites no significativamente distintos a los de la población control (fig. 2).

En cuanto a la distribución del porcentaje de enfermos con diferentes tasas máximas de anticuerpos, su evolución no ha presentado cambios reseñables (fig. 2).

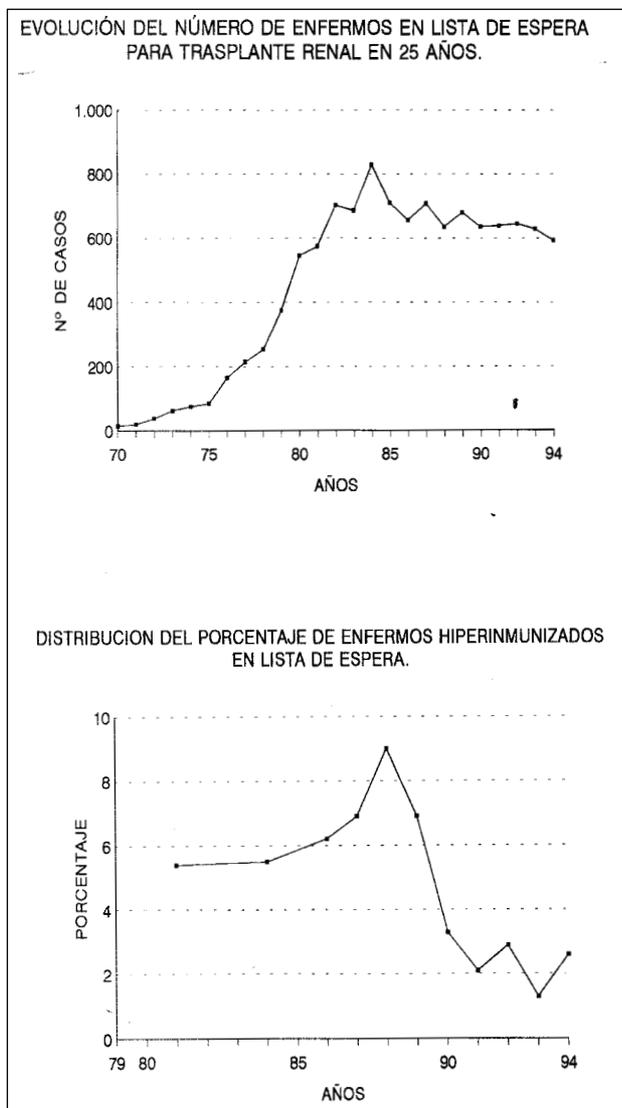


Fig. 1.

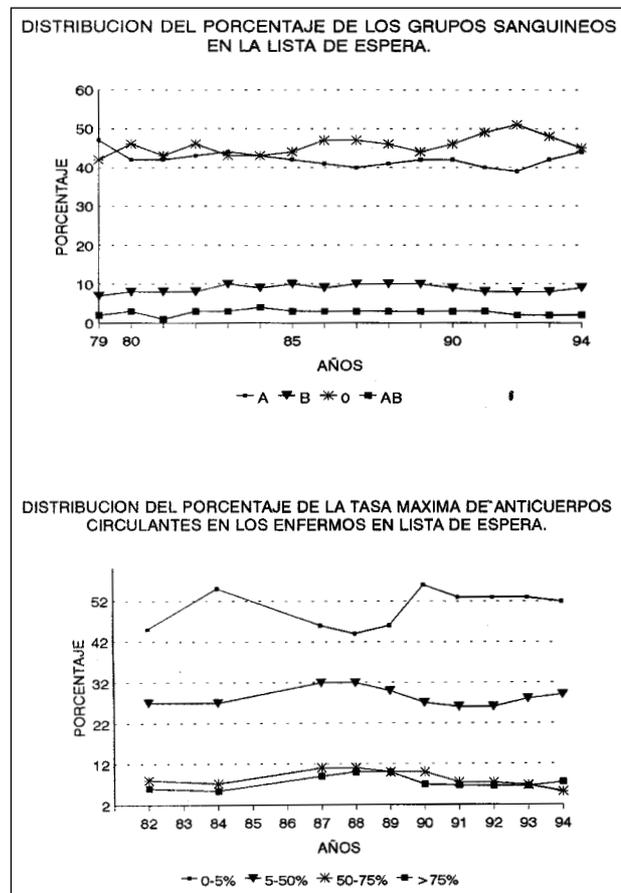


Fig. 2.

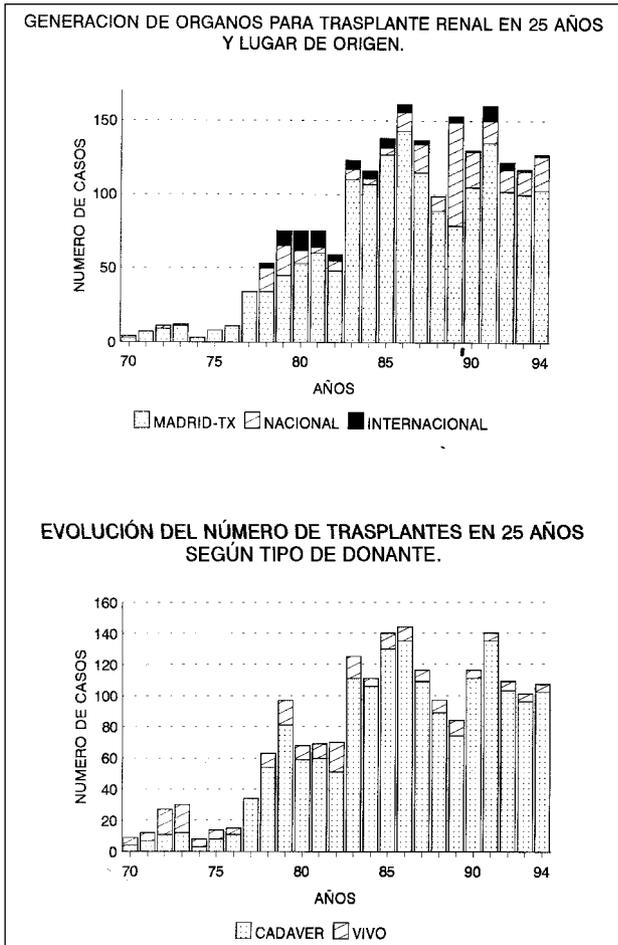


Fig. 3.

II. Generación de órganos y número de trasplantes

Como puede observarse en la figura 3, 1986 fue el año de mayor productividad tanto en la generación de órganos como en el número de trasplantes realizados.

En cuanto al origen de los riñones generados, se puede apreciar que los procedentes del extranjero han ido disminuyendo, mientras los originados en otros hospitales españoles mantienen su número, destacando el año 1989, en el que el 45,7% de los órganos tuvieron dicha procedencia, mientras que en los demás años el 80-90% de los órganos generados procedían de los propios hospitales integrantes de MD-TX.

El número de trasplantes realizados en estos 25 años ha sido de 1.594 trasplantes de donante-cadáver y 205 de donante-vivo, totalizando 1.799. La proporción de trasplantes de donante-vivo se ha ido reduciendo a lo largo de los años, habiéndose estabilizado desde 1990 y representando en 1994 un 12,8% del total de trasplantes.

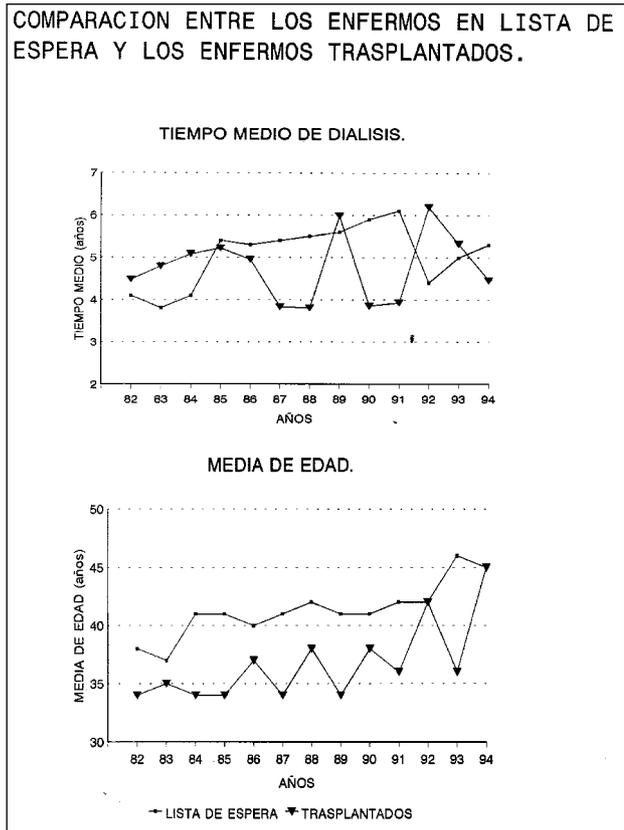


Fig. 4.

La comparación del tiempo medio en diálisis y de la media de edad en los enfermos en lista de espera y en los enfermos trasplantados demuestra un comportamiento más errático en el caso de los trasplantados, para ambos parámetros, lo que parece lógico, pues estas variables tienen una influencia menor en el programa de selección de receptores adultos (fig. 4).

III. Análisis de resultados generales

Siendo motivo de un capítulo independiente el análisis de los trasplantes infantiles, nuestro estudio hará referencia, básicamente, a los trasplantes renales realizados en adultos.

Supervivencias generales

En la figura 5 presentamos las curvas de supervivencia de los receptores (SP) y de los injertos (SI) a los 10 años de evolución en 1.107 casos de primer

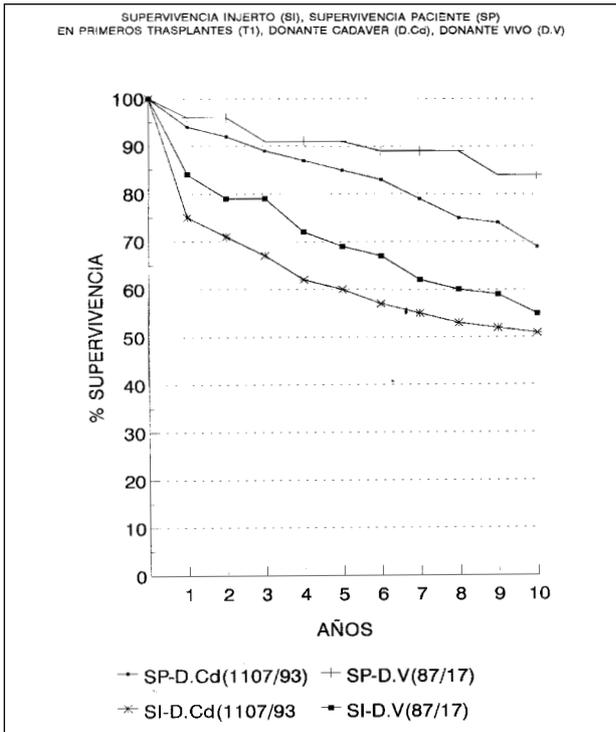


Fig. 5.

trasplante (T1) de donante cadáver (DCd) y en 87 casos de primer trasplante de donante vivo (DV).

Aunque se puede observar que los casos de DV muestran unos resultados discretamente superiores, las diferencias no son significativas. Como sucede en otras casuísticas, se puede observar que la SI de los trasplantes de donante cadáver presenta una curva que tiene una caída más pronunciada en los primeros años (60 % a 5 años) y que se va aplanando más adelante (51 % a 10 años).

- Supervivencia del injerto en trasplantes de donante cadáver según algunas variables

En la figura 6 se presentan las curvas de supervivencia para las siguientes variables:

- **Grupo ABO Donante y Receptor (D/R)**
- **Sexo de D/R**

No se observan diferencias significativas.

Continúa observándose una diferencia significativa entre la evolución del grupo de trasplantes realizados en parejas D/R de sexo masculino y el grupo de parejas de sexo femenino ($p < 0,01$).

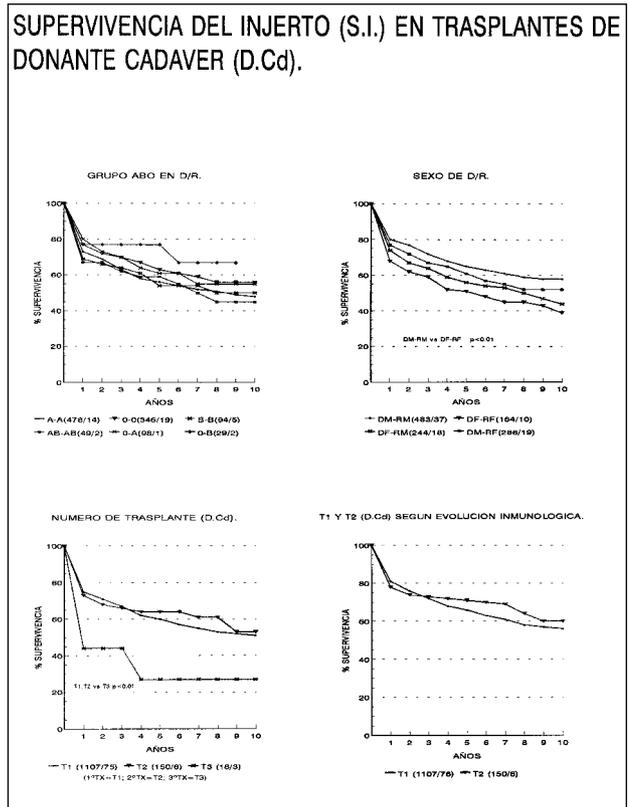


Fig. 6

- **Número de trasplantes**

Los grupos de primeros y de segundos trasplantes no muestran diferencias en su evolución. Por el contrario, el grupo de terceros trasplantes presenta una significativa peor evolución. ($p < 0.001$).

Como el análisis de los resultados de los retransplantes es motivo de un capítulo independiente de esta publicación, solamente mencionaremos el estudio de supervivencia (SI) de los T1 y T2 cuando se consideran exclusivamente los fracasos por *rechazo (evolución inmunológica)*. Las curvas de SI en estos casos son discretamente más elevadas y continúa sin observarse diferencias entre los T1 y T2.

(Todos los fracasos: T1, 53 %, T2, 51 %, vs sólo rechazos: T1, 60 %; T2, 56 %).

- **Efecto de las transfusiones (fig. 7)**

No se observan diferencias evolutivas en los trasplantes de DCd según el número de transfusiones recibidas previas al trasplante. Igualmente en los trasplantes de DV tampoco se observan diferencias entre los casos tratados con transfusiones específicas de donante previas al trasplante y los casos no transfundidos.

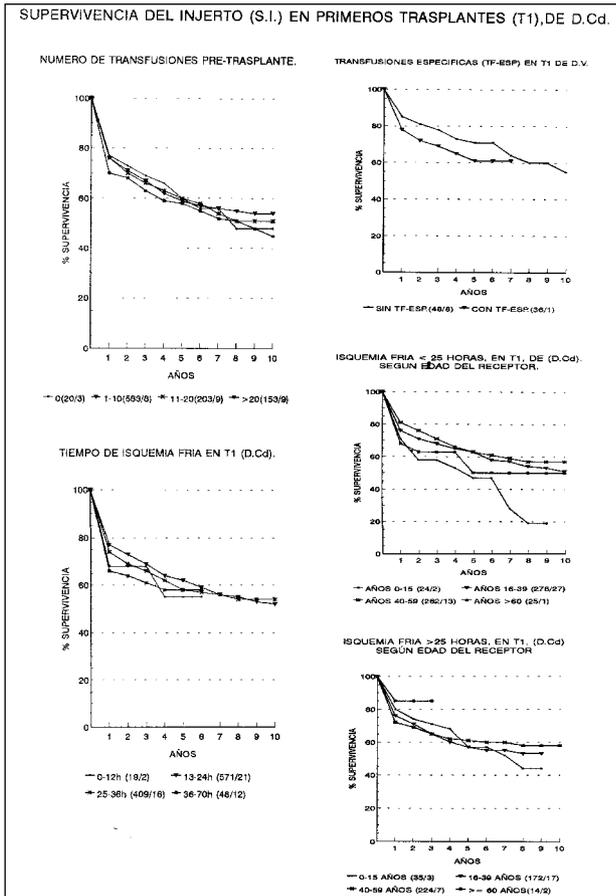


Fig. 7.

• **Isquemia fría (fig. 7)**

El análisis general de la posible influencia del tiempo de isquemia fría en la evolución de los trasplantes no muestra diferencias entre los cuatro grupos que se definieron.

Cuando se estudió el efecto de la isquemia fría según que ésta fuera mayor o menor de 25 horas y se contrastó en función de la edad del receptor, tampoco se hallaron diferencias significativas. En la curva de los casos con isquemia fría < 25 horas, los trasplantes realizados en niños (0-15 años) muestran una peor evolución, mientras que en la curva de los casos con isquemia fría > 25 horas se observa que a 3 años la evolución de los trasplantes realizados en receptores mayores de 60 años era superior a la del resto de los grupos. Sin embargo, el escaso número de trasplantes en ambas series (24 niños y 14 adultos > 60 años) no permite extraer ninguna conclusión.

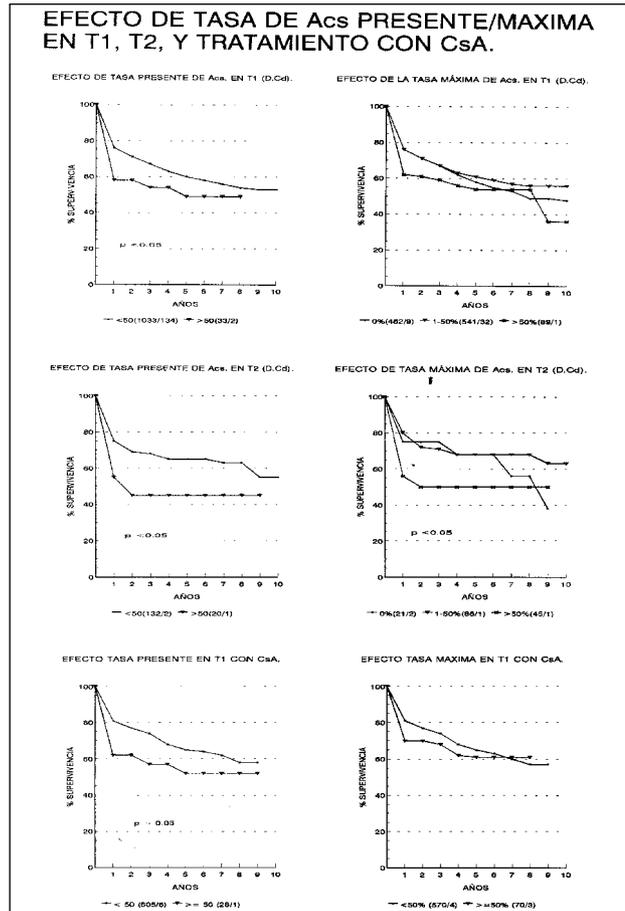


Fig. 8.

• **Efecto de la tasa de anticuerpos circulantes (fig. 8)**

Esta variable se ha considerado de dos maneras. La tasa máxima de Acs, que hace mención al valor máximo de anticuerpos hallados a lo largo de los estudios realizados en los años previos al trasplante (suero histórico), y la tasa presente, que hace mención al valor de anticuerpos circulantes hallados en el enfermo en el momento del trasplante (suero actual).

Ambas tasas fueron analizadas con respecto a los primeros trasplantes (T1) y a los retrasplantes (T2).

La valoración estadística de las curvas de supervivencia indica que los T1 y los T2 evolucionaron peor cuando la tasa presente era superior al 50% ($p < 0.05$)

En cuanto a la tasa máxima, parece que ésta influencia la evolución de los T2 ($p < 0,05$), pero no de los T1.

Finalmente, hemos querido conocer la influencia de la tasa de anticuerpos circulantes exclusivamente en los trasplantes tratados con CsA, apreciando que la tasa máxima no muestra influencia en la supervi-

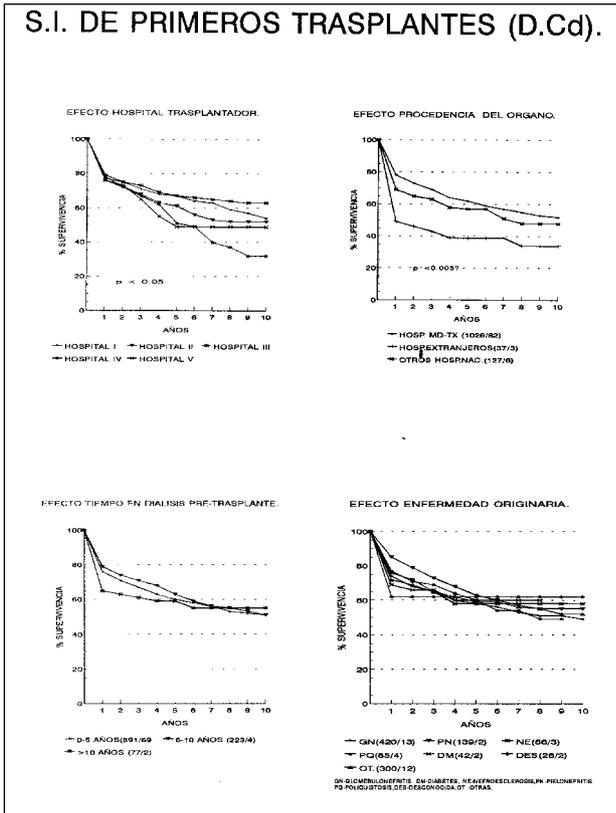


Fig. 9.

vencia de los T1, mientras que la tasa presente sí presenta una diferencia significativa a favor de los T1, con una tasa < 50%.

- Otras variables (fig. 9)

Efecto hospital trasplantador

Las diferencias entre los 5 centros analizados muestran cierta significación, que pudiera estar influenciada por diferentes factores; entre otros, número total de trasplantes, edad de los receptores, proporción de los trasplantes con donante de diferente origen, etc. Solamente se han considerado los T1 de DCd.

- Procedencia del órgano

Mientras no se observan diferencias en las evoluciones de los trasplantes (T1) realizados con riñones de cadáver originados en los hospitales de MD-TX o en otros hospitales españoles, se detecta una peor evolución de los casos realizados con órganos procedentes del extranjero. (p < 0,05). El menor número de casos y el hecho de que algunos de estos riñones se hayan trasplantado a enfermos hipersensibiliza-

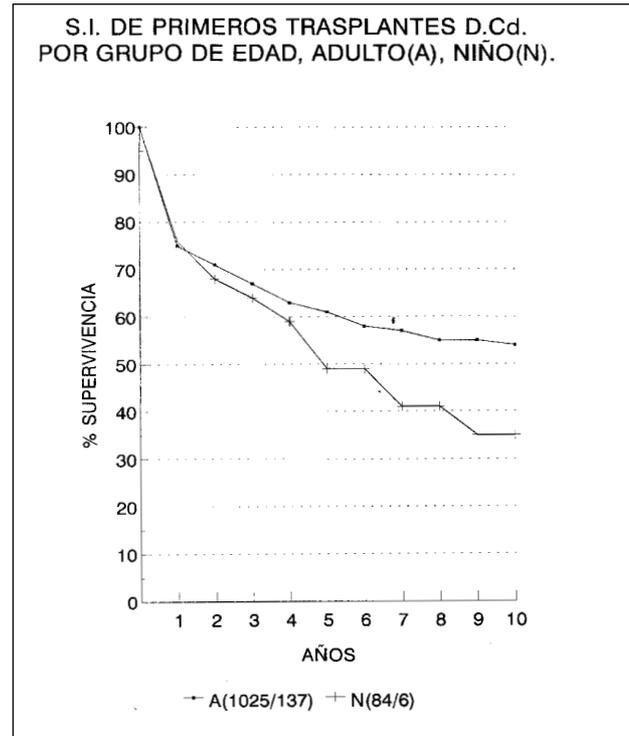


Fig. 10.

dos, pudieran ser, entre otras, razones que influyen en la evolución de esta serie.

- Tiempo en Diálisis y Enfermedad Originaria

Ninguna de estas variables presenta diferencias en la evolución de los T1 de DCd.

IV. Evolución con respecto a la edad, compatibilidad HLA y Tratamiento con CsA desde el inicio

- Edad

Como se presenta en la fig. 10, la evolución de los trasplantes (T1- D.Cd) realizados en adultos alcanza a los 10 años una supervivencia del 54 %, mientras que en los niños es del 35 % . Las curvas muestran claramente que, a partir del primer año de evolución, la pendiente de caída de la supervivencia de los trasplantes en niños es más pronunciada que la de los trasplantes en adultos. Sin embargo, el error estándar en cada período de observación es lo suficientemente grande en el grupo de niños como para que la comparación de am-

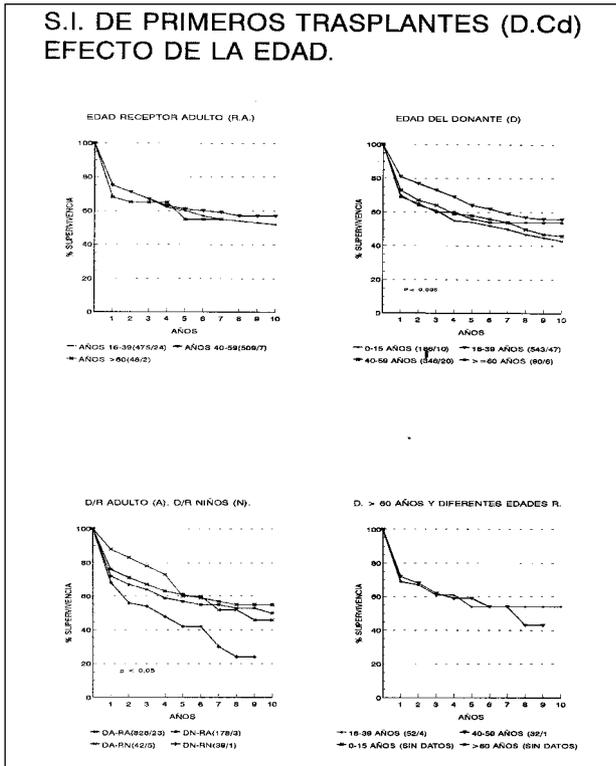


Fig. 11.

bas supervivencias no presente diferencias estadísticamente significativas.

En un intento de profundizar en el posible efecto de la edad, tanto del receptor como del donante, se exponen las curvas de supervivencia de T1 de DCd en relación con diferentes edades (fig. 11). En el caso de los trasplantes en adultos no se observan diferencias de supervivencia cuando se agrupan en función de la edad del receptor.

Por el contrario, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de los trasplantes dependiendo de la edad del donante, siendo el grupo con peores resultados el de los trasplantes con donantes de menor edad (0-15 años). El considerar, conjuntamente, las edades reagrupadas del receptor y del donante, nos ha permitido aclarar la observación anterior, resultando que en donde se observa una diferencia significativa a expensas de la peor evolución del grupo de trasplantes realizados con donantes niños es en los casos de receptor niño ($p < 0,05$).

Finalmente, en los trasplantes realizados con donantes con edad superior a los 60 años no se observan diferencias según las edades del receptor, si bien la observación solamente se ha podido realizar en receptores de 16 a 39 años y de 40 a 59 años.

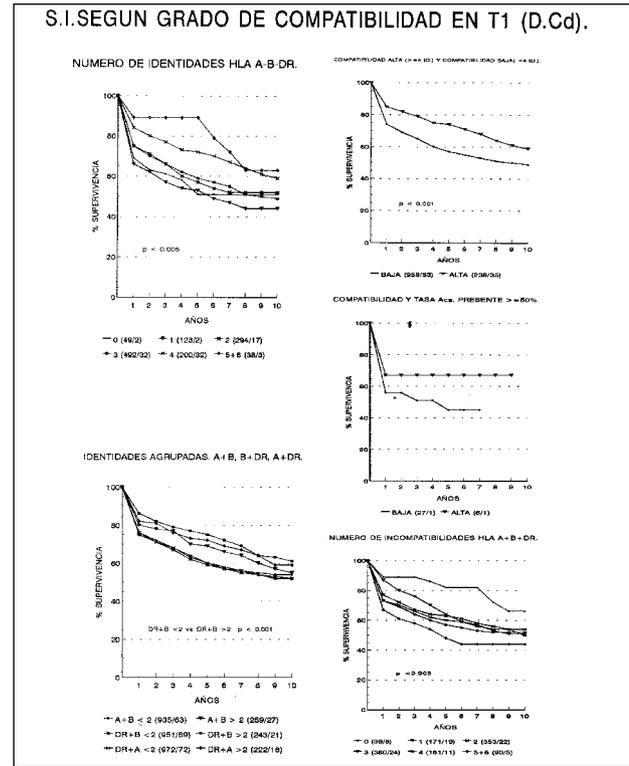


Fig. 12.

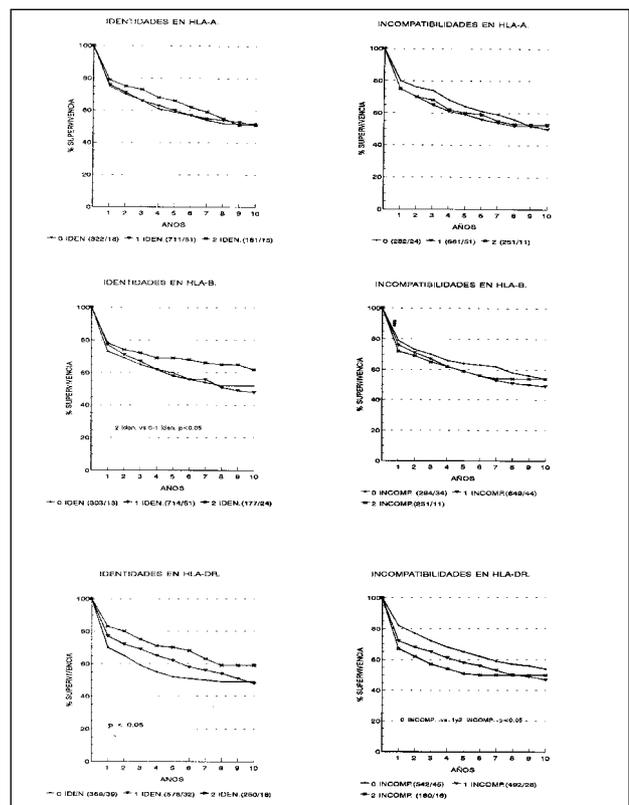


Fig. 13.

• Histocompatibilidad

Considerando todos los primeros trasplantes de D. Cd, sin otra distinción, hemos evaluado la posible influencia tanto del grado de similitud HLA (número de identidades entre D y R) como del grado de incompatibilidad (número de antígenos HLA presentes de el D y ausentes en el R).

Los resultados obtenidos están expresados en las curvas de supervivencia que se muestran en las figuras 12 y 13.

En resumen, se observa que el número total de identidades HLA-A, B y DR influencia de forma significativa la evolución de los trasplantes ($p < 0,005$), permitiendo establecer dos grandes grupos. Los trasplantes que denominamos de alta compatibilidad (4 o más identidades) evolucionan significativamente mejor que los de baja compatibilidad (menos de 4 identidades) ($p < 0,001$).

Este efecto (alta/baja compatibilidad) es aún más manifiesto en los T1 con una tasa de Acs presente superior al 50 %; sin embargo, el escaso número de casos no permite una valoración estadística.

El análisis pormenorizado de las identidades para cada locus demuestra que los loci HLA-B y HLA-DR son los que tienen más influencia ($p < 0,05$).

Al considerar el grado de histocompatibilidad a través del número de incompatibilidades se observa también su efecto en la supervivencia de los trasplantes, re-

sultando la máxima supervivencia (66 % a 10 años) en los trasplantes con cero incompatibilidades ($p < 0,005$).

Si embargo, el análisis detallado de las incompatibilidades para cada locus (fig. 13) solamente nos permite observar diferencias significativas a nivel del locus HLA-DR, en donde los trasplantes con 0 incompatibilidades DR tienen mejor evolución que los trasplantes con 1 ó con 2 incompatibilidades ($p < 0,05$).

• Tratamiento con ciclosporina (CsA) e histocompatibilidad

En nuestro banco de información tenemos constancia de los trasplantes en los que se empleó o no CsA desde el primer día posttrasplante. No tenemos registro de posibles casos que, aunque en un principio no fueron tratados con CsA, pudieron serlo más tarde. En la figura 14 se muestra el efecto de esta variable en la supervivencia de los primeros trasplantes de donante cadáver, con una diferencia significativa y a favor del tratamiento con CsA. ($p < 0,001$).

Dada la importancia de esta variable hemos considerado oportuno reanalizar la posible influencia de la compatibilidad HLA en la supervivencia exclusivamente de los trasplantes tratados con CsA. (fig. 15).

Como acontecía en el análisis general, la compatibilidad HLA medida tanto en función del número de

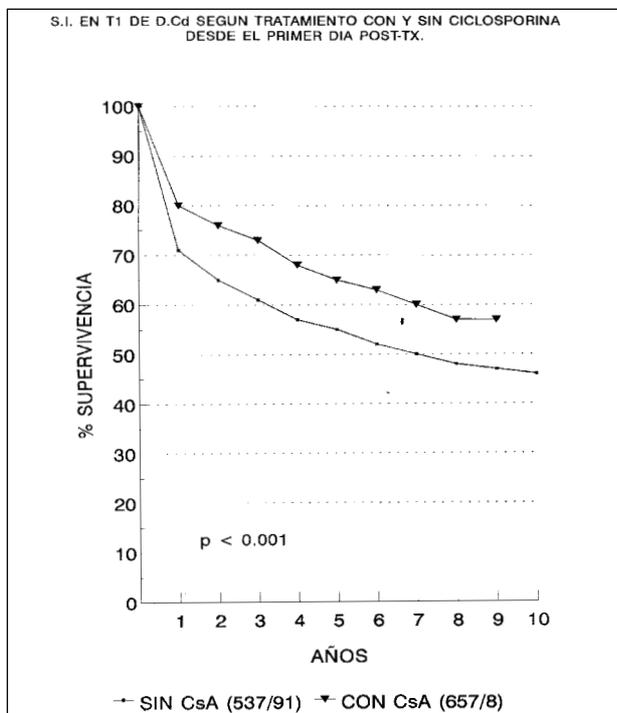


Fig. 14.

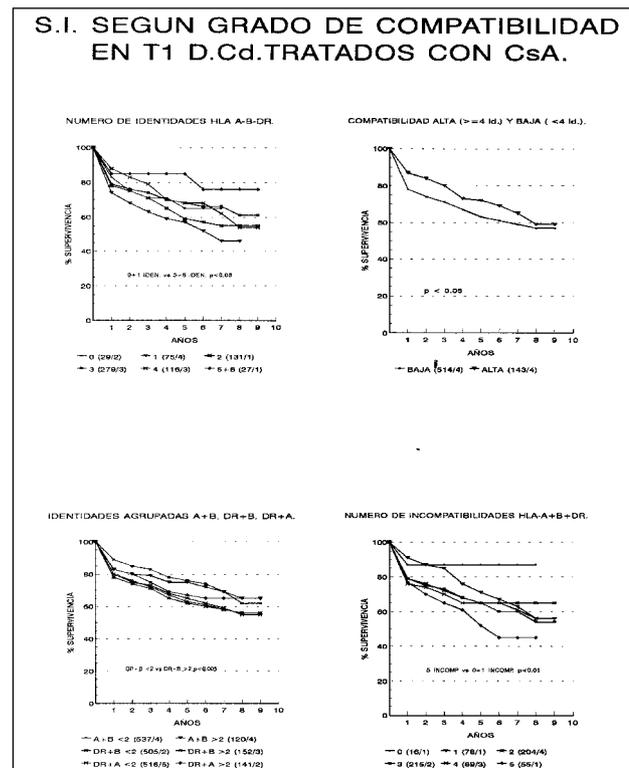


Fig. 15.

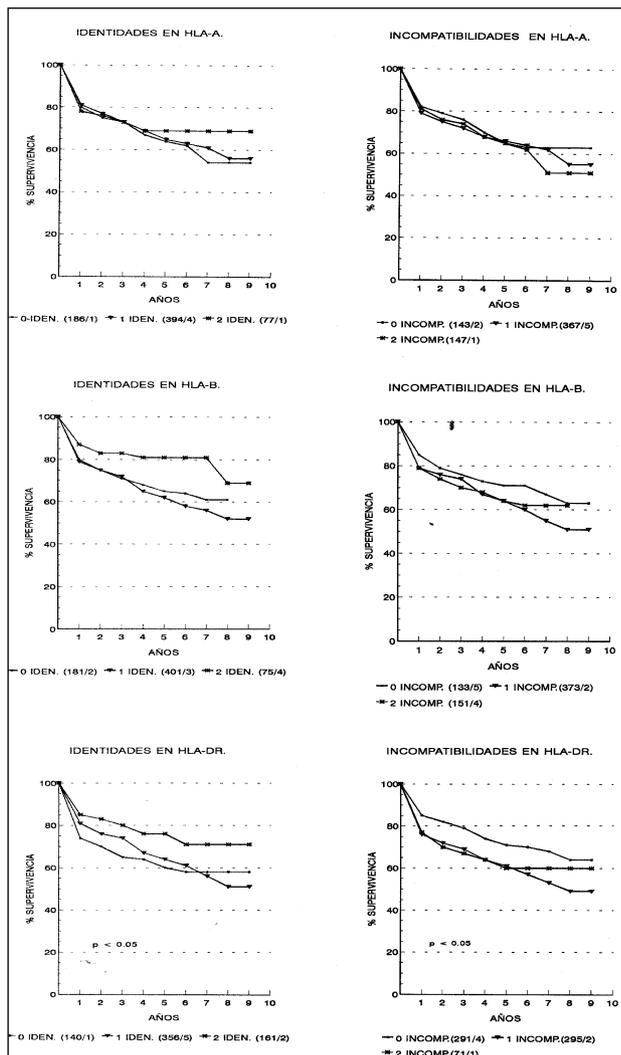


Fig. 16.

identidades HLA entre D y R como en función del número de incompatibilidades permite observar una influencia favorable en la evolución de los casos más compatibles, aunque en ocasiones el número pequeño de casos provoque unos errores estándar que no permitan extraer valoraciones estadísticamente significativas.

Con respecto al número de identidades, los casos de 5 ó 6 identidades alcanzan una supervivencia a 9 años del 76 %. La comparación de estos casos con los de peor compatibilidad (0 ó 1 identidad) presenta una diferencia significativa. (p = 0,05). Igualmente sucede al comparar las evoluciones de los trasplantes de alta y baja compatibilidad. (p < 0,05).

En cuanto al número de incompatibilidades, volvemos a observar que los casos menos incompatibles (cero incompatibilidades) arrojan una evolución del

87 % a 8 años, si bien su escaso número no nos permite extraer conclusiones definitivas. No obstante, cuando se comparan los grupos extremos (0-1 incompatibilidad vs 5 incompatibilidades), se observa una diferencia significativa (p < 0,01).

En el análisis pormenorizado de identidades o de incompatibilidades para cada uno de los loci HLA se observan diferencias significativas a favor de la máxima compatibilidad en el locus HLA-DR. (p < 0.05). Para los loci HLA-A y B, las diferencias no son concluyentes, aunque se observe una mejor evolución de los casos más compatibles. (fig. 16).

V. Análisis de regresión multivariable

Este estudio se ha realizado de forma independiente en el grupo que engloba todos los primeros trasplantes (T1) de donante cadáver D Cd (tabla I) y en el grupo de T1 de D Cd tratados con CsA (tabla II).

Tabla I. Modelo de regresión proporcional; modelo de Cox sobre riesgo de rechazo en trasplantes realizados entre 1982-1994

Variables independientes	Coef. ± SE	P	RR	IC 95 % RR
Identidades DR + B				
> = 3 DR + B	0,57 ± 0,14	0,0001	1	
< = 2 DR + B			1,8	1,3-2,4
Sexo donante				
Hombre	0,29 ± 0,10	0,006	1	
Mujer			1,3	1,1-1,6
Tratamiento				
Con CsA.	0,33 ± 0,10	0,002	1	
Sin CsA.			1,4	1,1-1,7
% Acs. máxima				
< 49 %	0,38 ± 0,15	0,012	1	
> = 50 %			1,5	1,1-1,9
Procedencia				
MD-TX	0,29 ± 0,14	0,036	1	
Otros			1,3	1,0-1,8

Tabla II. Modelo de regresión proporcional; modelo de Cox sobre riesgo de rechazo en trasplantes tratados con CsA

Variables independientes	Coef. ± SE	P	RR	IC 95 % RR
Identidades DR + B				
> = 3 DR + B	0,67 ± 0,21	0,002	1	1,3-3
< = 2 DR + B			2	
Sexo donante				
Hombre	0,32 ± 0,15	0,034	1	1,02-1,8
Mujer			1,4	
% Acs. presentes				
< = 49 %	0,58 ± 0,25	0,030	1	1,08-3
> = 50 %			1,8	

Tabla III. Combinaciones de variables pronóstico

Variables combinadas	Riesgo relativo (RR)
D. Fem + Tª Pr > = 50 %	2,5
D. Fem + (DR + B) < 3 ID.	2,7
Tª Pr > = 50 % + (DR + B) < 3 ID.	3,5
D. Fem + Tª Pr > = 50 % + (DR + B) < 3 ID.	4,8

Se incluyeron todas las variables que han sido previamente analizadas individualmente. De ellas han resultado significativamente pronósticas para la evolución de los injertos las indicadas en cada una de las tablas.

Las variables pronósticas, comunes para ambos estudios, de mayor significación han sido: el grado de compatibilidad computado según el número de identidades en los loci DR + B y el sexo del donante.

En el estudio de todos los trasplantes también se han observado como variantes significativas el tratamiento (con y sin CsA) y la tasa máxima de anticuerpos circulantes. En el estudio de los trasplantes seleccionados por haber sido tratados con CsA, la tasa presente (< 50 % vs > 50 %) es la tercera variable pronóstica que se añade como influyente.

En la **tabla III** se exponen los RR según la asociación de las variables más influyentes. Basados en estos datos y según la ecuación empleada para el cálculo globalizado del RR, los trasplantes tratados con CsA en los que confluyen el sexo femenino del donante, la tasa presente superior al 50% y una compatibilidad en DR + B menor de 3 identidades tendrían un peor pronóstico, con un riesgo relativo de 4,8 frente a los casos de donante masculino, compatibilidad en DR + B de 3 o más identidades y una tasa de Acs presente inferior al 50 %.

VI. Proyección a 25 años de la supervivencia del injerto

Para este estudio se han seleccionado los trasplantes (T1) (D Cd) tratados con CsA desde el inicio del tratamiento.

Se han considerado las variables que el análisis de regresión mostró como más influyentes en la evolución de estos trasplantes. Sobre la base de los resultados evolutivos observados en los primeros 9 años, se han calculado las proyecciones de las curvas de evolución a 25 años. (**fig. 17**).

Con respecto a la variante compatibilidad se estima que los casos con 3 ó 4 identidades en HLA-DR + B tendrían una supervivencia del injerto del 55,9 % a 25 años, mientras que los casos con 2 o menos identidades (DR + B) solamente alcanzarían un 41,5 %.

Los casos con una tasa presente de anticuerpos < 50 % tendrían una supervivencia a 25 años del 44 % mientras que los casos con tasa > 50 % solamente alcanzarían un 35,5 %.

En cuanto a los casos de donante masculino alcanzarían una supervivencia del 46 % mientras que los de donante femenino alcanzarían una supervivencia del 42,4 % a 25 años.

Finalmente, la proyección de la supervivencia de los casos con todas las variables de peor pronóstico (< 3 identidades DR + B, donante femenino y tasa presente > 50 %) frente a la de los casos más favorables (3 ó 4 identidades DR + B, donante masculino y tasa presente < 50 %) muestra una diferencia a 25 años del 40,8 %. Se estima que los casos más favorables alcanzarían a los 25 años una supervivencia del 67,4 %, mientras que los más desfavorables alcanzarían un 26,6% (**fig. 17**).

VII. Misceláneas

- 1. Efectividad del Programa de Intercambio

El Programa de Intercambio de riñones de MD-TX, en función de diferentes variables, entre las que son prioritarias la urgencia clínica y el grado de compatibilidad HLA, oscila desde aquellas situaciones en que pueden existir dos receptores ajenos al hospital extractor o

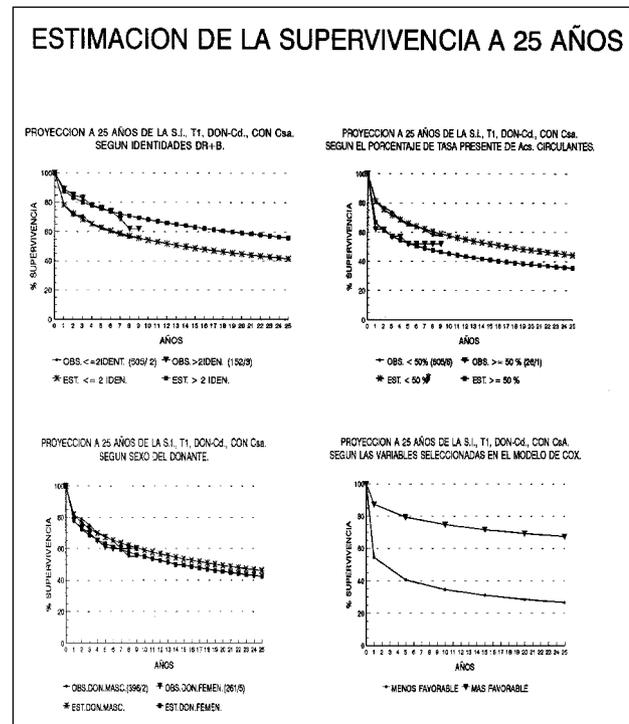


Fig. 17.

donante y que reúnen las condiciones de máxima urgencia y/o máxima compatibilidad (6 ó 5 identidades), en cuyo caso los dos riñones son trasplantados fuera del hospital donante, hasta los casos en que, no existiendo receptores con una máxima urgencia y con una mínima compatibilidad (3 identidades), los dos riñones son aprovechados por el hospital donante, si lo desea. Una situación más frecuente e intermedia considera las situaciones en que existen receptores con alta compatibilidad (3 ó más identidades), pero no máxima, en cuyo caso un riñón se ofrece a ese «pool» de receptores, seleccionando el mejor, según varios criterios, y el otro riñón es de uso prioritario para el hospital donante.

A este programa hay que sumar los riñones ofertados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y los enviados a dicha Organización por MD-TX al no haber receptores propios adecuados, así como los casos de intercambio en función del programa para enfermos hipersensibilizados del área centro coordinado por la oficina regional de la ONT y del programa HIT coordinado para Europa por la Universidad de Heidelberg.

En la **tabla IV** se ha resumido la actividad de los últimos cinco años (1990-1994). El porcentaje de riñones «enviados» se obtiene del número de riñones que cada hospital ha ofertado con respecto al total de riñones extraídos, mientras que el porcentaje de riñones «recibidos» se calcula en función del número de riñones con origen en otros hospitales que cada centro ha trasplantado y en relación con el total de trasplantes realizados.

Tabla IV. Intercambio de órganos en MD-TX durante el período 1990-1994

Hospitales MD-TX	Riñones propios y TX en el centro	Riñones enviados a otros centros*	Riñones recibidos de otros centros*	Porcentaje de enviados	Porcentaje de recibidos
CPH**	53	68	75	56,1	58,5
F.D	18	25	58	58,1	76,3
HGM***	94	105	104	52,7	52,5
HGM INF	2	7	41	77,7	95,3
HVA	48	60	48	55,5	50,0
Total	215	265	326	55,2	50,2

* Centros: Hosp. MD-TX, Hosp. Españoles y Extranjeros.
 ** Incluyendo Hospital Princesa.
 *** Incluyendo Hospital Albacete.

Tabla V. Intercambio en programas para enfermos hipersensibilizados

Programa Regional (ONT) 1990-1994	
Riñones enviados.....	3
Riñones recibidos.....	1
Programa Europeo (HIT-Heidelberg) 1986-1994	
Riñones enviados.....	17
Riñones recibidos.....	14

Se puede observar que los 5 hospitales trasplantadores de MD-TX han ofertado más del 50% de los riñones obtenidos, mientras que el porcentaje de riñones recibidos oscila entre el 50 y el 95%. En el caso de HGM (Infantil), ambos porcentajes son muy altos, debido a las peculiaridades de sus enfermos que exigen un alto grado de selección.

Con respecto a los valores totales, el balance entre el porcentaje de riñones «enviados» y «recibidos» está bastante equilibrado, con un 5 % a favor de «recibidos».

En la **tabla V** se presentan los resultados del intercambio de órganos en los programas para enfermos hipersensibilizados, tanto del programa regional coordinado por la ONT (Madrid) como del programa europeo (HIT) coordinado por la Universidad de Heidelberg.

• 2. Reparto porcentual de los fracasos del injerto según su categoría

En el seguimiento de los trasplantes se establecieron cinco categorías de fracasos de riñón trasplantado (I) claramente rechazo inmunológico, (N) claramente no inmunológico y otras causas no incluidas en otras categorías (F) de dudoso mecanismo inmunológico; (T) por razones técnico-quirúrgicas y (O) por recidiva de la enfermedad de origen. En la **tabla VI** se puede observar que la categoría de fracaso con mayor frecuencia es la inmunológica (68 %) y que el resto de las categorías tienen frecuencias similares, a excepción de la categoría 0, que sólo presentó un 0,7 %

Tabla VI. Reparto porcentual de los fracasos del injerto según su categoría (período 1982-1994; núm. TX = 1.089)

Categoría	N.º casos	Porcentaje
I. inmunológico	291	68
N. no inmunológico.....	41	9,6
F. etiología inmunol. dudosa.....	47	11
T. técnico.....	43	10
O. recidiva enf. origen	3	0,7
TOTAL.....	425	100

• 3. Causas que motivaron no trasplantar

Durante el último período 1989-1994 no se pudieron trasplantar 79 riñones. En la **tabla VII** se exponen las principales causas que impidieron los correspondientes trasplantes y que han sido altamente variables.

4. Análisis del Tipaje HLA-DR

Con la introducción de algunas de las técnicas que permiten el tipaje con ADN (RFLP y PCR-SSP) hemos podido contrastar la fiabilidad de nuestros tipajes

Tabla VII. Causas de no utilización de riñones de cadáver (periodo 1989-1994. Núm. casos = 79)

	%		%
Problemas técnicos	24,0	No células prueba cruzada	2,5
Problemas anatómicos	13,9	Hidatidosis	2,5
Mala conservación	8,8	Hematomas	2,5
Placas de ateroma	7,5	Leucocitosis	1,2
Quistes y adenomas	6,3	Hidronefrosis	1,2
Infartos múltiples	5,0	Litiasis	1,2
Tumores	3,7	Problemas en receptor	1,2
Infiltración hígado	2,5	Politraumatismo	1,2
Encefalitis	2,5	Sin definir	11,3

HLA-DR. A tal fin seleccionamos un grupo de receptores y enfermos en lista de espera que fueron retipados con ADN retrospectivamente y un grupo de donantes generados por MD-TX, en los que el tipaje serológico se realizó con carácter de urgencia en nuestro laboratorio y a los que tipamos, retrospectivamente, con ADN.

En la **tabla VIII** se muestran los resultados expresados por individuos y por alelos DR.

Tabla VIII. Contraste en el tipaje HLA-DR (Serología vs ADN retrospectivo)

	Individuos		Alelos DR	
	Receptores (n = 323)	Donantes (n = 70)	Receptores (n = 646)	Donantes (n = 140)
No discrepancias	74,6 %	87,1 %	87,3 %	93,5 %
Blanco serolog/DR con ADN	19,2 %	7,1 %	9,6 %	3,6 %
DR serolog/no igual DR con ADN	6,2 %	5,7 %	3,0 %	2,9 %

En el grupo de los receptores, el porcentaje de fenotipos concordantes con ambas metodologías fue discretamente inferior (74,6 %) al obtenido en los donantes (87,1 %). Esta diferencia puede atribuirse a que algunos enfermos habían sido tipados serológicamente años antes del estudio, con lo que la definición de algunos antígenos estaba más limitada. De hecho, en el análisis alélico se observa que el porcentaje de indefiniciones serológicas (blancos) es superior en este grupo (9,5 %) que en el de los donantes (3,6 %). En cuanto a los donantes, creemos que es aceptable el porcentaje de alelos coincidentes (93,5 %).

El antígeno DR 6 fue la especificidad que generó mayor número de discrepancias (60 % en el caso de los blancos serológicos y 80 % en el caso de Ag diferente).

Glosario

Siendo la finalidad de este trabajo exponer los resultados logrados, no hemos considerado oportuno

entrar en ningún tipo de discusión ni extraer conclusiones definitivas. En la valoración cualitativa de los resultados han existido dos condicionantes. La primera es que se ha procurado realizar un análisis actual acorde con las variables más destacables que en este tipo de estudios se analizan en la bibliografía reciente. La segunda es nuestra limitación de casos y de la información que se recoge regularmente. A pesar de que el número total de trasplantes sobrepasa el millar, cuando se va fraccionando la casuística atendiendo a diferentes variables, el número de trasplantes resulta a veces excesivamente pequeño, lo que genera un error estándar alto para algunas series, impidiendo valoraciones estadísticas concluyentes.

Los datos expuestos pueden resumirse como sigue:

1. El número de enfermos en lista de espera se ha estabilizado (= 600), existe un pequeño porcentaje de enfermos hipersensibilizados (2,5 %) y se mantienen las proporciones de frecuencias de la población general con respecto a los grupos ABO. Hay un marcado incremento de enfermos en espera de ser retrasplantados (ver capítulo de retrasplantes).

2. Se han realizado durante estos 25 años 1.594 trasplantes de donante-cadáver y 205 de donante-vivo; el promedio de trasplantes en los últimos años puede cifrarse en 120/año. Aproximadamente un 80 % de los órganos son generados por MD-TX, y el resto, en su mayoría, proceden de otros hospitales españoles a través del intercambio coordinado por la ONT.

3. La supervivencia global del injerto a los 10 años de evolución es, en los casos de primeros trasplantes de donante-cadáver, del 54 %.

De los diferentes factores analizados en 1.107 casos, los que han mostrado mayor influencia para la supervivencia del injerto han sido:

- Tratamiento con CsA.
- Grado de compatibilidad HLA.
- Tasa presente de Acs circulantes.
- Sexo del donante.

4. Mediante un análisis de regresión proporcional y de distribución de supervivencias se han obtenido unas proyecciones a veinticinco años de las curvas estimativas de supervivencia. Los trasplantes realizados en adultos, tratados con CsA, con donante masculino, tasa de Acs inferior al 50 % y compatibilidad en los loci HLA-DR + B igual o superior a 3 identidades, alcanzarían una supervivencia del 67,4 %. Por el contrario el riesgo relativo (RR) de fracaso es 4,8 % mayor para los casos en que el donante fuera femenino, la tasa de Acs superior al 50% y la compatibilidad (HLA-DR + B) inferior a 3 identidades; en estos casos se alcanzaría una supervivencia a 25 años del 26,6 %.

5. El programa informático de selección conjunta entre los hospitales de MD-TX ha permitido un inter-

cambio de órganos del 50 % en base a los criterios clínicos y de compatibilidad. Doce enfermos hipersensibilizados se han beneficiado de los programas en que participa MD-TX y hemos colaborado con veinte riñones enviados a dichos programas en los últimos 8 años.

Agradecimientos

Esta memoria ha podido ser realizada gracias al esfuerzo e interés científico de los grupos de trasplante renal de cada uno de los hospitales integrantes y asociados de MD-TX, tanto en la recogida de datos como en la evaluación de los mismos.

Agradecemos la dedicación abnegada de todo el personal médico, de enfermería, técnico y administrativo que participa en el desarrollo del programa.

MD-TX agradece el esfuerzo del personal integrante de los equipos: de guardia, de las UCI y UVI y de coordinación de todos los hospitales y de la ONT, que han colaborado con nosotros.

Finalmente, deseamos hacer una mención muy especial a las familias de los donantes por su generosidad anónima y por su ejemplo de solidaridad y civismo.

ANEXO 1

COMPOSICION DE MADRID-TRASPLANTE

HOSPITALES TRASPLANTADORES

- H. Clínica Puerta de Hierro (CPH)
- H. Fundación Jiménez Díaz (FJ)
- H. Gregorio Marañón (adultos) (HPM)
- H. Gregorio Marañón (infantil) (INF)
- H. Virgen de la Arrixaca (Murcia) (HVA)

HOSPITALES ASOCIADOS

- H. de la Princesa (CPH-P)

LABORATORIOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Servicio de Inmunología. Hospital Clínica Puerta de Hierro (para CPH, FJ, HGM, INF y H asociados).
- Servicio de Inmunología H. Virgen de la Arrixaca (para HVA)

Secretaría Técnica de MD-TX

- Servicio de Inmunología CPH.
- Teléfonos: (91) - 316 06 44 - (91)-316 23 40 (Ext. 5460)
- Fax: (91) - 316 06 44

JUNTA PERMANENTE DE MD-TX (1995)

- Presidente: Dr. F. Anaya (HGM)
- Secretario: Dr. D. Sanz-Guajardo (CPH)

Vocales:

- Dr. J Botella (CPH)
- Dra. L. Jmeno (HVA)
- Dr. J M. Kreisler (CPH)
- Dr. A. Luque (INF)
- Dr. J J Plaza (FJ)
- Dr. F. Valderrábano (HGM)

Ex-Presidentes de MD-TX: Dr. L. Hernando (FJ), Dr J M. Kreisler (CPH), Dr. J J Plaza (FJ)

ANEXO 2

NORMAS VIGENTES EN MD-TX

A) Definición de los grupos de pacientes

1. H3: se consideran *hiperinmunizados* aquellos pacientes que han presentado en alguno de los 2 últimos trimestres una tasa superior o igual al 75 %.

2. AR: se consideran pacientes de *alto riesgo* aquellos que han presentado una tasa superior o igual al 50 % en alguno de los 2 últimos trimestres.

3. AR: a los enfermos trasplantados con tasa máxima superior o igual al 50 %.

Los supuestos 1 y 2 están en revisión cada trimestre; el 3 permanece fijo.

La urgencia de estos enfermos es máxima, ya que en todos los grupos se mantienen las mismas exigencias en la selección; el resto sigue categorizándose en: muy urgentes (Mu), moderadamente urgentes (Mo) y mínimamente urgentes (Mi).

B) Criterios de elección por grupos de pacientes

- H3 y AR: se les exige 0 ó 1 incompatibilidad como máximo en B+DR.

- SU y niños: sólo isogrupo (decisión clínica en donde se prioriza compatibilidad HLA salvo excepciones).

- Pool: ≥ 3 identidades A + B + DR o 2 identidades DR.

C) Prioridad de los grupos

SU, H3 niños, alta comp. (6 + 5 ident.), A R Pool, Hospital donante. (criterios clínicos).

D) Ordenación

- *Enfermos del MD-TX*: N.º de Identidades totales, DR, B, A, Urgencias, isogrupo, tener >50 % tasa máxima, fecha diálisis y edad.

- *Enfermos del hospital-donante*.

- *Pool*: Urgencia, N.º de identidades, tasa máxima, Isogrupo, fecha diálisis y edad.

– *Elección clínica*: urgencia, tasa máxima, isogrupo, fecha diálisis y edad.

E) Criterios de intercambio

1.º Si en la lista de espera hay dos o más receptores que cumplan las condiciones SU, H3, niños, alta compatibilidad, tendrán máxima prioridad y los 2 riñones del cadáver, independientemente de su origen serán ofertados a dichos receptores con independencia de su ubicación hospitalaria.

2.º Si en la lista hay sólo un receptor que cumpla los criterios de SU, H3, niños, alta compatibilidad, se le dará prioridad absoluta para un riñón; el otro será para disposición del centro extractor.

3.º Si en la lista no hay ningún receptor SU, H3, niños, alta compatibilidad y hay uno o varios receptores de AR y «Pool», un riñón se ofertará a los mis-

mos y el otro será para el centro extractor (se entiende que en todos los supuestos previos, aunque el hospital donante se quede con un riñón, puede «recibir» el otro cuando en la selección general sea primer candidato).

NOTA.—(A) Se entiende que dentro de los H3 estarán en orden prioritario:

- a) Enfermos H3 de lista MD-TX.
- b) Enfermos H3 de lista común hospitales de Madrid.
- c) Enfermos H3 de lista de HIT. (Heidelberg-Opelz).

B) En aquellos casos que en su día tuvieron una tasa máxima de anticuerpos superior a la presente (en ocasiones incluso > al 75%) y que se tenga suero histórico se les hará prueba cruzada con el histórico y con el actual, pudiendo ocurrir:

Suero histórico

(-)

(+)

(-)

(+)

Suero actual

(-) = selección directa

(+) = exclusión directa

(+) = exclusión directa

(-) = se informa y decisión del clínico.