

Importancia de la compatibilidad HLA-B y DR en el trasplante renal de cadáver. Implicaciones en el cálculo del tamaño ideal de la lista de espera

F. Sánchez García, M. F. González Escribano y A. Núñez
Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

La evolución de los 736 trasplantes renales de donante cadáver realizados en Andalucía durante el período 1978-1987 ha sido estudiada aplicando métodos actuariales.

Cuando se compararon las supervivencias de los trasplantes realizados en los períodos anterior y posterior a la instauración del uso generalizado de la ciclosporina se observó una mejor evolución de estos últimos respecto a los primeros (81,2 y 77,3 %, frente a 71 y 64 % a los uno y dos años, respectivamente, $p = 0,0022$).

La compatibilidad HLA repercutió significativamente en la evolución de los trasplantes en los que se utilizó la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor: los trasplantes compatibles (0 ó 1 incompatibilidad B + DR) presentaron una mejor evolución que los incompatibles (2, 3 ó 4 incompatibilidades B + DR): 88,1 y 85,8 % a los uno y dos años, frente a 78,7 y 76,8 % ($p = 0,037$).

Tomados en su conjunto, estos resultados demuestran que el efecto beneficioso que ejercen el uso de la ciclosporina y la compatibilidad HLA donante-receptor es aditivo.

Por último, se ha tratado de calcular el tamaño que debe tener la lista de espera de manera que permita disponer en la mayoría de los casos de más de dos receptores compatibles en HLA-B + DR (0 ó 1 incompatibilidad). Para ello se simuló 72 donaciones sucesivas, utilizando los datos de los últimos 72 donantes que han aparecido en Andalucía, y se realizó la selección sobre la lista de espera actual de Andalucía-Trasplante (701 pacientes), que fue dividida aleatoriamente en grupos de 100 individuos. La curva asintótica que se generó muestra que con listas de espera de 300, 500 ó 1.100 enfermos se consiguen más de dos receptores compatibles en el 47,6, 61,4 y 87 % de las ocasiones, respectivamente. Este hecho, unido a la necesidad de trasplantar con gran compatibilidad a los enfermos hiperinmunizados, demuestra la utilidad de organizaciones suprahospitalarias de intercambio de órganos.

Palabras clave: **Trasplante renal. Complejo mayor de histocompatibilidad. Ciclosporina.**

Recibido: 17-VIII-88.
En versión definitiva: 7-XI-88.
Aceptado: 8-XI-88.

Correspondencia: Dr. Antonio Núñez Roldán.
Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla.

THE IMPORTANCE OF HLA-B AND DR MATCHING IN CADAVER GRAFT SURVIVAL. ITS REFLECTION IN THE WAITING LIST SIZE

SUMMARY

Using actuarial methods, the outcome of 736 kidney allograft performed between 1978 and 1987 in Andalucía was analyzed.

Widespread use of Cyclosporine (CsA) begun in Andalucía in June 1984. Comparison between graft survival performed after and before that time gave significant differences. At one and two years, graft survival was 81.2 % and 77.3 % for transplants performed after June 1984 and 71 % and 64 % for those performed before ($p = 0.0022$).

The effect of HLA-B and DR matching was studied in patients treated with CsA. Well-matched transplants (0 or 1 HLA-B/DR donor-recipient mismatches) did better than poorly matched transplant (2, 3 or 4 HLA-B/DR mismatches): 88.1 % and 85.8 % versus 78.7 % and 76.8 % at 1 and 2 years follow-up ($p = 0.037$).

These results indicate the beneficial and additive effect obtained by CsA treatment and donor-recipient HLA matching.

We finally attempt to estimate the size of the waiting list appropriate for having more than two well-matched recipients per kidney donor in the majority of cases. The waiting list of Andalucía-trasplante (701 individuals) was randomly divided in groups of 100 patients. Then, waiting lists of 100, 200, 300, 700 individuals were composed. Using data from the last consecutive 72 kidney donors in our area, a selection based on ABO and HLA matching was performed. The percentage of times in which more than two well-matched recipients (0 or 1 HLA-B/DR mismatches) were selected, increased with the size of the waiting list in an asymptotic model. When the waiting list was composed by 300 or 500 patients, more than two well-matched HLA-B/DR recipients were selected in 47.6 % and 61.4 % respectively. By extension, using the asymptotic curve, an 87 % was reached with 1,100 individuals. With larger figures, little increases were obtained.

Key words: *Kidney transplant. Cyclosporine. Major histocompatibility complex.*

Introducción

La buena evolución de los aloinjertos renales depende de muchos y variados factores. Algunos de ellos están ligados a la experiencia y condiciones de los diferentes equipos que intervienen en los mismos y constituyen lo que ha venido en denominarse «efecto centro». Muchos otros factores están relacionados con el hecho de que el trasplante renal (TR) provoca una reacción inmunológica en el receptor destinada al rechazo del órgano extraño. Con objeto de atenuar esta respuesta y evitar el rechazo se puede actuar de tres formas: 1) mediante una inmunosupresión farmacológica del receptor; 2) tratando de generar una tolerancia por medio de transfusiones sanguíneas al receptor previas al trasplante, y 3) seleccionando la pareja donante-receptor de manera que las estructuras antigénicas de ambos presenten una gran similitud, esto es, que donante y receptor sean histocompatibles, especialmente en lo referente al sistema HLA, considerado el sistema o complejo mayor de histocompatibilidad.

En los últimos años se han conseguido logros importantes en la obtención de pautas de inmunosupresión eficaces, siendo el advenimiento de la ciclosporina (CsA) un hito en este sentido¹. Ello, unido al generalmente aceptado efecto beneficioso de las transfusiones previas², ha provocado cierto escepticismo acerca de la utilidad de la histocompatibilidad donante-receptor. Todos estos aspectos han sido ampliamente discutidos en el II Congreso Internacional sobre Ciclosporina³.

En este trabajo se presentan los datos relativos a la evolución de la totalidad de los trasplantes renales con donante cadáver efectuados en Andalucía durante el período 1978-1987, comparando la evolución de los injertos que se practicaron antes y después de la generalización del uso de la ciclosporina y analizando la influencia de la compatibilidad HLA en la evolución de los trasplantes que se realizaron en el período reciente cuando se generalizó el uso de la ciclosporina. Por último, se ha calculado la frecuencia, con la que se dispone de más de dos receptores com-

patibles por donante según sea el tamaño de la lista de espera.

Material y métodos

El material lo constituyen 736 trasplantes renales con donante cadáver realizados en Andalucía entre marzo de 1978 y junio de 1987. Los centros donde se realizaron dichos trasplantes están reflejados en la tabla I.

Tabla I. Distribución de trasplantes por centros en Andalucía

	1978-84	1984-87	1978-87
Córdoba	36	89	125
Sevilla	118	142	260
Granada	38	12	50
Málaga	70	167	237
Cádiz	16	48	64
Total	278	458	736

El tipaje HLA fue realizado en cualquiera de los dos centros de referencia de Andalucía (Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología del Hospital Virgen de las Nieves, de Granada, y Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla). Cuando hubo intercambio de órgano entre los centros de referencia, el tipaje fue siempre reconfirmado en el otro laboratorio.

Para el cálculo de las incompatibilidades HLA-B se tuvieron en cuenta los grupos de reacción cruzada (CREG), de modo que sólo se contabilizó incompatibilidad cuando donante y receptor presentaban antígenos HLA-B pertenecientes a CREG diferentes. Los antígenos DR fueron DR1 a DRw10. La tabla II muestra los antígenos HLA considerados. En ambos casos, si el donante presentó un «blanco» en el fenotipo, dicho blanco no fue considerado incompatibilidad.

Selección de receptores. La distribución de órganos se efectuó con arreglo a los siguientes criterios: un órgano permaneció en el centro donde se generó la donación y el otro fue enviado al centro al que pertenecía el receptor más compatible, atendiendo a la compatibilidad HLA. Se tuvieron en cuenta prioritariamente la compatibilidad HLA-DR y HLA-B, o bien, en los enfermos hiperinmunizados, la compatibilidad HLA-A y HLA-B. Estos último, en el caso de que las pruebas cruzadas resultasen negativas, fueron considerados prioritarios.

Para la selección de receptores se ha utilizado un programa en Fortran, desarrollado sobre un ordenador PDP 11/23, que es el habitualmente utilizado pa-

Tabla II. Antígenos HLA considerados

HLA B	HLA DR
B 5	DR 1
B 7	DR 2
B 8	DR 3
B 12	DR 4
B 13	DR 5
B 14	DRw6
B 15	DR 7
B 16	DRw8
B 17	DRw9
B 18	DRw10
B 21	
B 22	
B 27	
B 35	
B 37	
B 40	
B 41	

ra las selecciones en Andalucía-Trasplante. Dicho programa contempla como criterios de selección: la identidad-compatibilidad ABO, compatibilidad HLA, urgencia clínica y estado de inmunización anti-HLA, ofreciendo una clasificación ordenada de los posibles receptores según estos criterios.

Para el cálculo de la supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meyer, y el estudio fue siempre univariable. Para hallar la significación estadística de las diferencias de supervivencias encontradas entre dos grupos se ha utilizado el test de Cox-Mantel.

La base de datos fue diseñada con medios propios y la implementación del software de extracción de datos se desarrolló en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla. Muchos datos fueron generados a partir del Registro de Pacientes Renales de Andalucía⁴, que recibe información regular de todos los centros de trasplante andaluces.

Se consideró pérdida de un órgano trasplantado cuando el paciente volvió a diálisis o falleció con el órgano funcionando.

Estimación del tamaño idóneo de la lista de espera. La lista de espera de Andalucía-Trasplante, compuesta en la actualidad (junio de 1988) por 701 enfermos, fue dividida aleatoriamente en grupos de 100 pacientes. Se simularon selecciones de receptores por compatibilidad HLA-B + DR utilizando los últimos 72 donantes aparecidos en Andalucía y se computaron las veces en que existían más de dos receptores compatibles en el sistema ABO y con 0 ó 1 incompatibilidad B + DR con relación a cada donante, según que la lista estuviese formada por 100, 200..., 700 pacientes. Posteriormente se aplicaron distintos modelos de curvas de regresión a los puntos obtenidos y se hicieron prospecciones a listas de espera más amplias. Se aplicaron los modelos asintótico, lineal, logarítmico, exponencial, polinómicos de

segundo y tercer grado y potencial. El objetivo fue conocer el tamaño mínimo que debe tener una lista de espera para que se obtengan más de dos receptores compatibles por donante en la mayoría de los casos, de manera que con listas más amplias el incremento de estas situaciones fuese mínimo. Hay que tener en cuenta que, debido a la dificultad de encontrar receptores compatibles de grupo sanguíneo AB y al enorme polimorfismo de los antígenos HLA, obtener más de dos receptores compatibles en el 100 % de los casos es prácticamente imposible.

Resultados

En la figura 1 puede apreciarse la diferencia observada en la evolución de los trasplantes efectuados antes y después de junio de 1984, fecha en que situamos el comienzo de la utilización generalizada de la ciclosporina en los diferentes centros de trasplante de Andalucía⁵. En el caso de que estas diferencias fuesen debidas exclusivamente a este factor, la ciclosporina ha supuesto una mejora significativa en la evolución de los aloinjertos, así como, aunque sin llegar a límites estadísticamente significativos, en la supervivencia de los pacientes trasplantados (fig. 2).

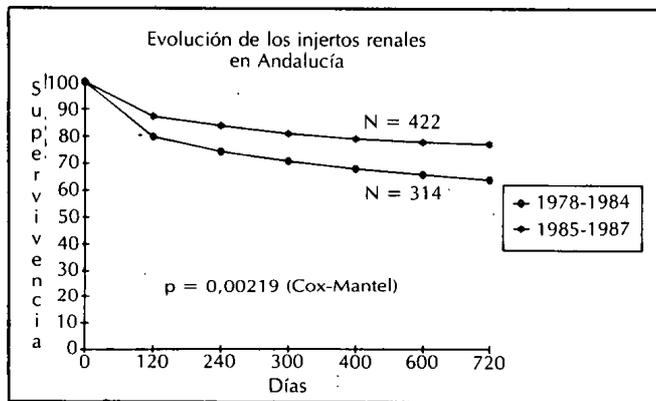


Fig. 1.—Curva actuarial de injertos funcionantes realizados antes y después de junio de 1984.

Para conocer el papel que ha jugado la compatibilidad HLA en la evolución de los injertos se dividieron los trasplantes en dos grupos: uno formado por aquellos en los que el donante presentó 0 ó 1 incompatibilidad HLA-B + DR y otro formado por los trasplantes realizados con mayor incompatibilidad HLA-B + DR (2, 3 ó 4 incompatibilidades). Como puede apreciarse en la figura 3, los trasplantes compatibles evolucionaron significativamente mejor que los incompatibles (83,78 y 76,65 % a los uno y dos años, frente a 73,02 y 68,77 %; $p = 0,01922$).

La histocompatibilidad ha sido también importante

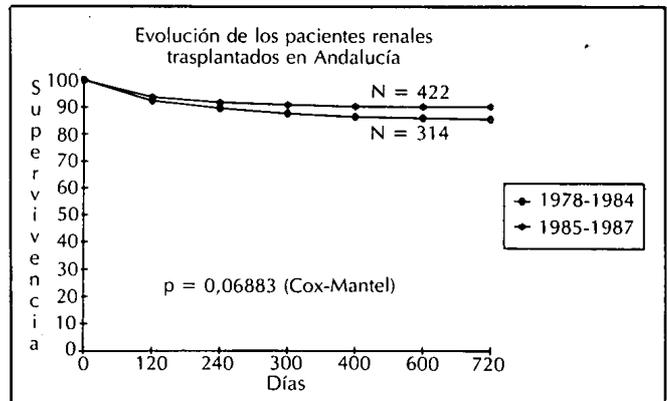


Fig. 2.—Curva actuarial de supervivencia de pacientes trasplantados antes y después de junio de 1984.

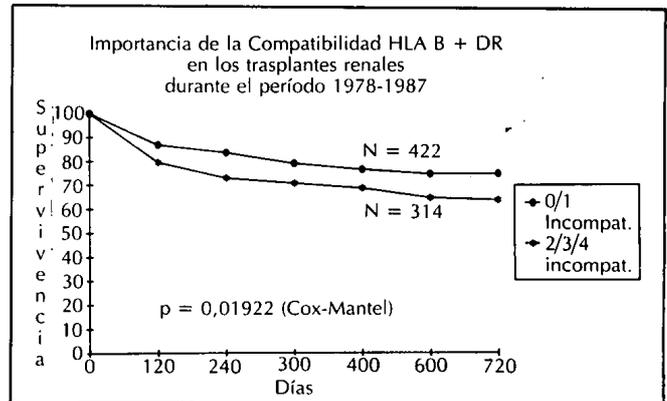


Fig. 3.—Curva actuarial de injertos según el grado de compatibilidad HLA donante-receptor, realizados entre 1978 y 1987.

en los trasplantes más recientes (fig. 4). En efecto, en el período 1984-1987, los trasplantes compatibles evolucionaron más favorablemente que los trasplantes incompatibles: 88,08 y 85,80 % a los uno y dos años, frente a 78,72 y 76,84 % ($p = 0,03748$), respectivamente.

La figura 5 refleja la evolución de los injertos en receptores que son DRw6. Cuando los donantes son también DRw6, la evolución de los injertos es mejor que cuando los donantes son DRw6 negativos. La diferencia, aunque apreciable, no alcanza un nivel de significación estadístico, debido tal vez al escaso número de trasplantes en ambos grupos.

La selección de receptores para 72 donaciones simuladas, utilizando los datos de los últimos 72 donantes renales habidos en Andalucía, permitió obtener el porcentaje de ocasiones en que, dependiendo del tamaño de la lista de espera, se consiguieron más de dos receptores compatibles en ABO y con 0 ó 1 incompatibilidad HLA-B + DR. Los porcentajes obtenidos se aplicaron a distintos modelos de curvas de regresión.

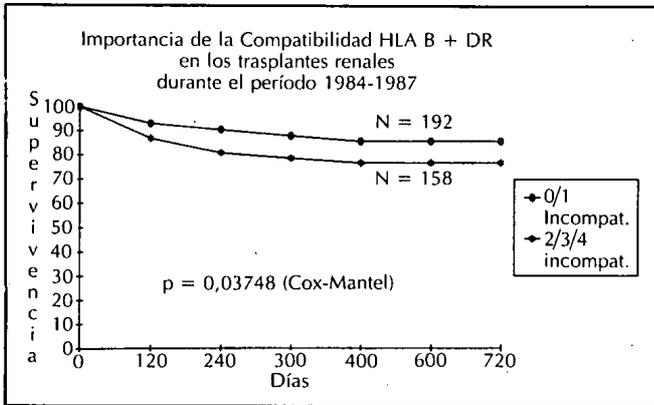


Fig. 4.—Curva actuarial de injertos según el grado de compatibilidad HLA donante-receptor, realizados después de junio de 1984.

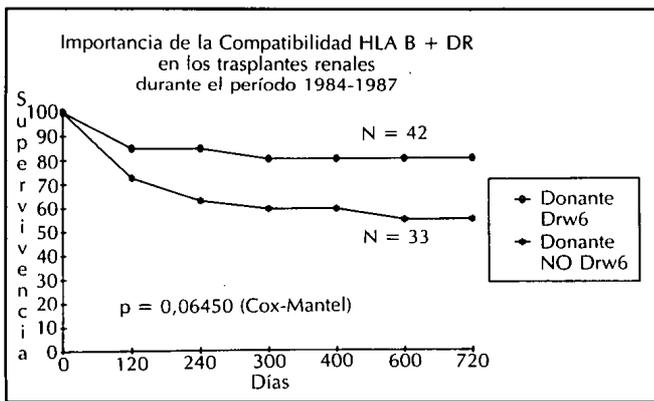


Fig. 5.—Curva actuarial de injertos funcionantes con receptor DRw6 según que el donante fuese DRw6 positivo o negativo.

La curva de regresión que se ajustó mejor a los puntos obtenidos fue la asintótica ($y = 109,71 - 90,98 \cdot (0,8812^x)$); donde y es el porcentaje de ocasiones en que se encuentran más de dos receptores y x el tamaño de la lista de espera. En la tabla III se desarrollan los puntos obtenidos sobre lista de espera real, así como los obtenidos al aplicar esta ecuación a listas de espera comprendidas entre 100 y 1.500 individuos.

Discusión

Los datos presentados en el presente trabajo demuestran que la compatibilidad HLA-B y DR entre donante y receptor mejora significativamente la supervivencia de los aloinjertos renales en Andalucía. El efecto beneficioso de la compatibilidad se demuestra igualmente en los trasplantes efectuados durante el período en el que la ciclosporina se usó sistemáticamente como tratamiento inmunosupresor. En

Tabla III. Porcentajes de ocasiones con dos buenos receptores, obtenidos y calculados con distintas listas

Lista de espera	Obtenidos	Calculados
100	29,6	29,53
200	38,9	39,06
300	48,7	47,45
400	54,7	54,85
500	60,0	61,36
600	68,9	67,11
700	72,0	72,17
800	*	76,63
900	*	80,56
1.000	*	84,02
1.100	*	87,07

este período, la supervivencia de los injertos compatibles (0 ó 1 incompatibilidad B/DR) llegó a ser del 88,1 % al año de evolución y del 85,8 % a los dos años. El efecto de la compatibilidad HLA fue muy evidente en los trasplantes realizados en pacientes DRw6, en los cuales se observaron diferencias en la evolución de un 21 % a los dos años según que el donante fuese DRw6 positivo (80,58 %) o negativo (59,62 %).

Si se compara la evolución de los trasplantes en nuestra área realizados antes y después de junio de 1984 se observa una notable mejoría en la evolución de los últimos, resultando en una diferencia en la evolución en el primer año de un 10 % (81,21 % frente a 71,2 %; $p = 0,00219$). Puede afirmarse, por consiguiente, que el sólo uso de la CsA ha supuesto una mejora de un 10 % en los resultados. Si se analizan ahora los trasplantes realizados en la época en que el uso de la CsA se generaliza en nuestro medio se observa que la evolución de los mismos varía significativamente según que la compatibilidad HLA-B/DR entre donante y receptor sea alta (0 ó 1 incompatibilidad) o baja (2, 3 ó 4 incompatibilidades): en el primer año, el 88,08 % de los trasplantes compatibles siguen funcionando, frente al 78,72 % de los incompatibles ($p = 0,03748$). Ello significa que, incluso con CsA, los resultados pueden mejorarse en otro 10 % cuando donante y receptor son compatibles.

Sin embargo, la consecución de un gran número de trasplantes compatibles requiere que se disponga de una lista de espera lo suficientemente amplia como para que las posibilidades de encontrar receptores compatibles con relación a los donantes que se vayan produciendo aumenten. Ello se logra mediante organizaciones suprahospitalarias de intercambio de órganos, como es el caso de Euro-Transplant, France-Transplant, etc., y, en nuestro medio, Andalucía-Transplante.

Valorar la utilidad de mantener organizaciones suprahospitalarias de intercambio de órganos equivale,

por consiguiente, a valorar el incremento de trasplantes compatibles que pueden realizarse gracias al aumento en el tamaño de la lista de espera.

La simulación de 72 donaciones de órganos y la selección de receptores en listas de espera de diferente tamaño nos ha permitido calcular de forma real las posibilidades de realizar trasplantes compatibles según sea el tamaño de la lista. Este análisis ha sido objeto de estudio por otros autores^{6, 7}. Creemos que nuestro análisis tiene la ventaja de haberse realizado sobre datos reales. En efecto, los donantes que se analizaron eran los últimos 72 donantes renales aparecidos en Andalucía, con lo que las frecuencias en los sistemas ABO y HLA son las representativas de nuestra población. La curva que se presenta puede permitir a cada centro u organización suprahospitalaria conocer la frecuencia de trasplantes compatibles que puede realizar según sea el tamaño de su lista de espera. Deberá tenerse en cuenta que en algunas ocasiones ciertas circunstancias (urgencia clínica, derecho del centro extractor a disponer de un órgano aunque no existan enfermos compatibles en su lista, etcétera) impedirán alcanzar el máximo teórico de trasplantes compatibles. Concretamente, estos trasplantes han supuesto en Andalucía un 55 % del total y, según el tamaño de nuestra lista de espera, éstos podrían haber alcanzado el 72 %.

Es evidente que las organizaciones de trasplante han supuesto un impulso fundamental para que el TR esté hoy al alcance de cualquier enfermo urémico. Muchos hospitales han podido disponer de los servicios de un laboratorio de histocompatibilidad central del que carecían, y sus equipos se han beneficiado de la experiencia de otros centros de su organización. Sin embargo, los inconvenientes han sido también varios: necesidad de armonizar la labor de diferentes equipos situados a distancia, isquemias frías más prolongadas, etc. Todo ello ha motivado la tentación razonable en muchos centros de abandonar el esquema suprahospitalario y limitarse a trasplantar los órganos extraídos en los enfermos locales^{8, 9}. Por otro lado, resulta evidente que muchos centros que han abandonado la práctica de intercambios están consiguiendo buenos resultados. Los datos que aquí se presentan demuestran que el efecto beneficioso que se obtiene mediante la compatibilidad donante-receptor es adicional al que ejerce el uso de la CsA, por lo que dichos resultados podrían ser mejorados. Los resultados del Estudio Cooperativo de Trasplante Europeo, publicados recientemente¹⁰, permiten extraer la misma conclusión.

Cabe, por lo demás, preguntarse sobre las posibilidades que tienen los enfermos hiperinmunizados que se encuentran en centros donde no se realizan intercambios. En ocasiones son enfermos con anticuerpos anti-HLA frente a más del 90 % de las células de un panel y requieren una exquisita compatibilidad para ser trasplantados. La necesidad de la histocompatibilidad es, pues, en estos enfermos absoluta.

Creemos que los buenos resultados en el TR no deben medirse sólo por las curvas de supervivencia. Debe también tenerse en cuenta el que no exista ningún factor sobre el que podamos influir que disminuya las esperanzas de ningún enfermo a ser trasplantado. Nos parece muy difícil imaginar que sin intercambios el hecho de ser hiperinmunizado no constituya un factor discriminatorio.

Trabajo realizado gracias a una beca de investigación de la Dirección General de Universidades e Investigación (Conv. 84), Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía.

Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thirn S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S y Lewis P: Cyclosporin A as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* II:1033-1036, 1979.
2. Opelz G y Terasaki PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 29:153-158, 1980.
3. Sheil AGR: The Second International Congress on Cyclosporine. *Transplant Proc* 20:1123-1131, 1988.
4. Comité de Registro de Pacientes Renales: La insuficiencia renal crónica en Andalucía. I. Características de los pacientes en tratamiento sustitutivo. *Nefrología* 5:37-42, 1985.
5. González-Molina M, Frutos MA, Cabello M, Martín-Reyes G, Ramos B, Valera A y López de Novales E: Estudio de 100 pacientes trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina. *Nefrología* 8:55-60, 1988.
6. Jensen EB y Lamm LU: Renal transplantation and HLA-A, B matching. Theoretical considerations concerning pool size. *Transplantation* 25:265-270, 1978.
7. Busson M, Hors J y Dausset J: A simulation of HLA-DR matching in kidney transplantation. *Tissue Antigens* 14:59-62, 1979.
8. Plaza JJ: ¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de riñones? *Nefrología* 8:11-13, 1988.
9. Barrientos A: ¿Son necesarias las organizaciones suprahospitalarias de intercambio de riñones? *Nefrología* 8:14-17, 1988.
10. Opelz G for the Collaborative Transplant Study: The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centers. *N Engl J Med* 318:1289-1292, 1988.