

**SOBREVIDA ACTUARIAL EN TRANSPLANTE RENAL:
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO (1967 - 1986)**

**José Herrera*, Rafael García*, Lirimo Rubio*, Carlos Henrique
La Roche y Bernardo Rodríguez-Iturbe**.**

**Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Maracaibo e Instituto de Investigaciones Biomédicas, FUNDACITE-Zulia. **Apartado Postal 1430. Maracaibo, Zulia 4001-A Venezuela.*

RESUMEN

Este trabajo reporta los resultados de 184 trasplantes renales en 175 pacientes tratados con tratamiento inmunosupresor convencional (azatioprina y prednisona) en el Hospital Universitario de Maracaibo. Ciento quince trasplantes se realizaron con donante vivo relacionado y 69 con donante cadavérico. La edad de los pacientes osciló entre 13 y 65 años, con un promedio general de 31.3 años. Todos los receptores recibieron más de cinco transfusiones de concentrado globular pobre en glóbulos blancos de donantes no relacionados. Los receptores y donantes en los trasplantes con donante vivo fueron clasificados con respecto al sistema HLA A, B, y C y a partir del año 1985 HLA A, B, C y DR. La sobrevida del riñón fue mayor en los receptores con donantes vivo idéntico, con un porcentaje de sobrevida actuarial a los 10 años de 71.0%. La sobrevida de los injertos provenientes de donantes cadavéricos fue significativamente menor uno y cinco años postrasplante que la sobrevida de los injertos de donantes vivos con haplotipos idénticos ($p < 0.05$) y ($p < 0.02$), respectivamente. Los resultados obtenidos en los casos de injertos provenientes de donante vivo con un haplotipo diferente no son significativamente diferentes a los de cadáver y, por tanto, debe considerarse la posibilidad de limitar los trasplantes con donante vivo a los casos en que se tiene un donante con idénticos haplotipos.

INTRODUCCION

Durante el período comprendido entre agosto de 1967 y julio de 1986 se realizaron un total de 184 trasplantes renales en 175 pacientes en el Hospital Universitario de Maracaibo. La mayoría de los receptores recibieron el órgano de donantes vivos relacionados con diversos grados de compatibilidad del sistema HLA, y los receptores de riñón provenientes de donantes cadavéricos no fueron clasificados con respecto al sistema HLA.

Se ha reportado que la sobrevida de injertos procedentes de hermanos con haplotipos del sistema HLA idénticos es mayor que cuando el donante tiene más de un haplotipo diferente (4). Sutherland y colaboradores (10), encontraron una sobrevida actuarial más elevada en los casos con dos haplotipos diferentes con relación a los que solo tenían un haplotipo diferente; y Opelz y Terasaki (6), no hallaron diferencias en la sobrevida del injerto entre los casos que tenían uno o dos antígenos diferentes.

Con respecto a la sobrevida del injerto de receptores con donante cadavérico, también se ha reportado mejor evolución cuando receptor y donante son haplotipos idénticos (1,2). La rehabilitación laboral en los pacientes trasplantados con donante vivo relacionado parece ser superior a la de los pacientes que reciben injerto con donante cadavérico (3).

La correlación entre sobrevida con grado de histocompatibilidad es, naturalmente, de gran importancia porque este aspecto es central en la toma de decisiones con respecto a la aceptabilidad de un donante dado y, más aún, sobre el uso preferencial de donantes cadavéricos. Por esta razón hemos revisado los resultados de sobrevida actuarial en el programa de trasplantes del Hospital Universitario de Maracaibo.

MATERIAL Y METODOS

Se hizo un análisis retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de la evolución de los pacientes trasplantados renales del Hospital Universitario de Maracaibo durante un lapso de 19 años.

Las variables tomadas en cuenta durante el estudio fueron: edad, sexo, tipo de donante, compatibilidad del sistema HLA, sobrevida del injerto, sobrevida del paciente, causas de pérdida del injerto y causas de muerte.

El esquema de terapia inmunosupresora utilizado fue similar en los receptores de donante vivo no idéntico y en los de cadáver. En todos los casos se usó terapia convencional: Azatioprina y prednisona; las crisis de rechazo agudo fueron tratadas con metilprednisolona a dosis de 1 gramo diario por vía endovenosa durante 3 días. Las dosis de inmunosupresores se redujeron desde el año 1977 basándose en las publi-

caciones de Salvatierra y colaboradores, quienes reportaron mejoría de la sobrevida del injerto al disminuir las dosis de medicación inmunosupresora/ tanto en tratamiento del rechazo agudo como en la terapia de mantenimiento (9,13).

Todos los receptores recibieron más de cinco transfusiones de concentrado globular pobre en glóbulos blancos de donantes no relacionados. En los primeros trasplantes, las transfusiones se realizaron como tratamiento de la anemia sintomática y en los últimos cuatro años como parte de la preparación para trasplantes, ya que los pacientes que nunca han sido transfundidos antes del trasplante muestran peores resultados que los que han recibido alguna transfusión de sangre (5,12). Solo un paciente de los aquí estudiados recibió transfusiones de donante específico, cuyo efecto favorable ha sido reportado (7).

A partir de enero de 1981, a todos los receptores de injerto renal les fue practicada prueba cruzada para asegurar que el nivel de anticuerpos citotóxicos estuviese por debajo de 5% en el período inmediato pretrasplante (11).

Se practicó investigación de histocompatibilidad HLA-A-B-C y DR solo en los casos de trasplante con donante vivo. Cultivo mixto linfocitario se realizó desde el año 1980 en aquellos casos en los cuales donante y receptor tenían más de un haplotipo diferente, y se consideraron aptos para trasplante cuando la respuesta relativa no era mayor de 50% entre padres e hijos y de 20% entre hermanos.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (X^2) a uno, cinco y diez años de la curva de sobrevida actuarial, y se consideró significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante un lapso de 19 años, de un total de 184 trasplantes renales en 175 pacientes, 115 trasplantes se realizaron con donante vivo relacionado y 69 con donante de cadáver. La edad de los pacientes osciló entre 13 y 65 años, con un promedio general de 31,3 años. El promedio de edad en cada grupo fue: 30,6 años para trasplantados con haplotipos idénticos, 27,2 años para haplotipos diferentes y 36,2 años para trasplantados de cadáver. Cincuenta y nueve pacientes fueron del sexo femenino y 116 del sexo masculino.

Los resultados de sobrevida actuarial de injerto y paciente tomando en cuenta todas las compatibilidades se expresan en la figura 1, donde se observa una sobrevida para el injerto de 69,5%, 46,7% y 34,4% a uno, cinco y diez años postrasplante, respectivamente. La sobrevida actuarial del paciente fue de 80,9%, 64,2% y 50,6% para iguales lapsos postrasplante.

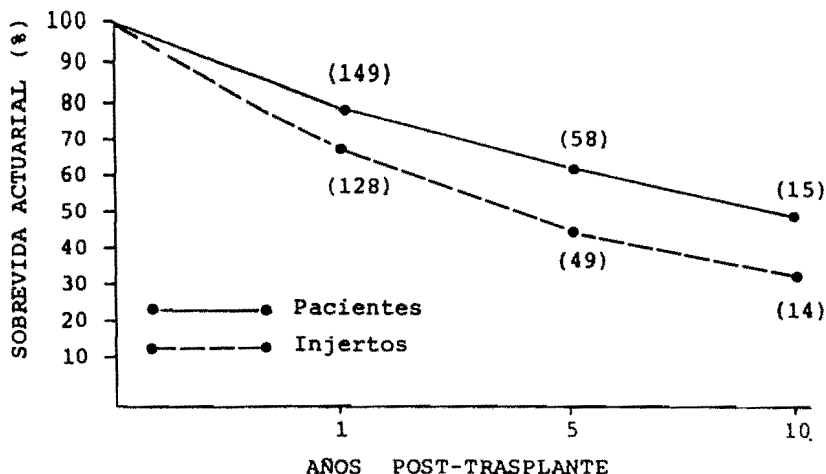


Fig. 1.— Sobrevida actuarial general de pacientes e injerto renal. Incluye 69 trasplantes de cadáveres y 115 trasplantes con donante vivo. La sobrevida del paciente es 80,9%, 64,2% y 50,6% a los uno, cinco y diez años, respectivamente.

(Los números en paréntesis representan la cantidad de pacientes estudiados)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al año y a los cinco años cuando se comparó la curva de sobrevida actuarial del injerto entre los grupos haplotipos idénticos y cadáver ($p < 0,05$ y $p < 0,02$) (Figura 2). También se encontraron diferencias estadísticamente significa-

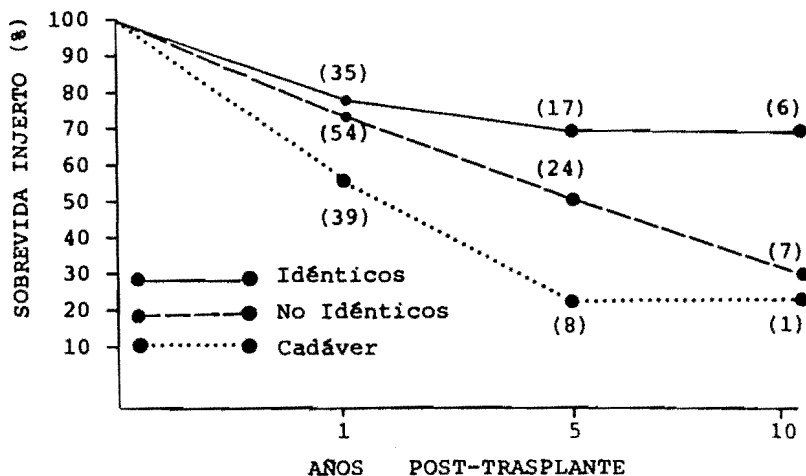


Fig. 2.— Sobrevida actuarial de injerto renal según el grado de histocompatibilidad. La sobrevida de los injertos provenientes de donantes cadavéricos es significativamente menor a los uno y cinco años postrasplante con relación a los injertos provenientes de donantes emparentados con haplotipos idénticos ($p < 0,05$ y $p < 0,02$), respectivamente.

(Los números en paréntesis representan la cantidad de pacientes estudiados)

tivas a los cinco años, al comparar la curva de supervivencia actuarial del receptor de trasplante de donante con haplotipos idénticos, con la supervivencia de receptores de donantes no idénticos y donante cadavérico ($p < 0,05$) (Figura 3).

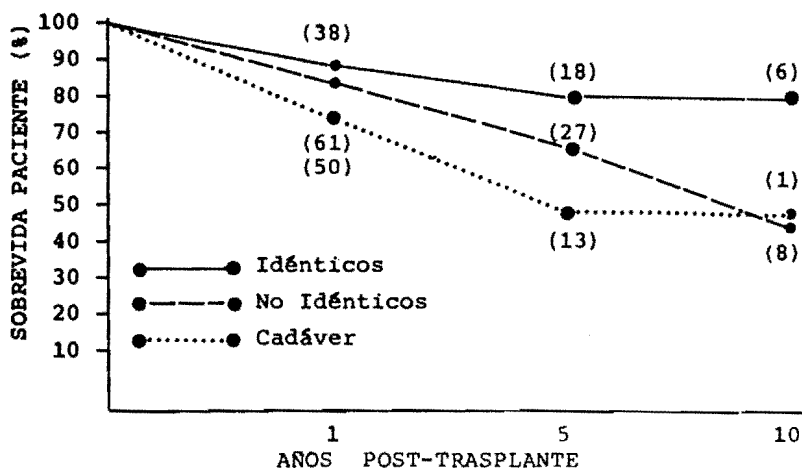


Fig. 3.— Supervivencia actuarial de pacientes según el grado de histocompatibilidad. La supervivencia del paciente a los cinco años es significativamente menor cuando el injerto proviene de donante emparentado con haplotipo no idéntico y de donante cadavérico con relación a la supervivencia del trasplantado con donante vivo emparentado con haplotipos idénticos $p < 0,05$. Después del primer año no hay diferencias entre los resultados obtenidos con donantes cadavéricos y donantes vivos con más de un haplotipo diferente.

(Los números en paréntesis representan la cantidad de pacientes estudiados)

Se observó relación positiva entre supervivencia del injerto y mejor grado de histocompatibilidad; la supervivencia fue mayor en los que no tenían haplotipos diferentes (porcentaje de supervivencia actuarial a los 10 años de 71,0% (Tabla I). En orden decreciente los porcentajes de supervivencia actuarial también a los 10 años fueron 30,3% y 23,7% para los casos que tenían haplotipos diferentes y receptores de riñón de cadáver, respectivamente. Tal como puede apreciarse en la Tabla II, se observó relación positiva entre supervivencia del paciente y mejor grado de histocompatibilidad, siendo mayor la supervivencia en el grupo de receptores idénticos, en quienes además no hubo muertes después del quinto año postrasplante. A los cinco años el número de muertes fue significativamente mayor en los receptores de donantes no idénticos y en los cadavéricos ($p < 0,05$), en estos últimos la histocompatibilidad HLA-A-B-C y DR fue desconocida.

La primera causa de muerte fueron las complicaciones infecciosas debido a la depresión inmunitaria ocasionada por el empleo de medicamentos inmunosupresores en el receptor de trasplante (Tabla III). Con respec-

to a la tuberculosis, no se han presentado nuevos casos desde que se tomó como norma utilizar isoniacida profilacticamente durante el primer año postrasplante, lapso en que el receptor del injerto recibe mayores dosis de medicamentos inmunosupresores. Previamente la incidencia de tuberculosis fue del 20% (8).

TABLA I
SOBREVIDA ACTUARIAL DEL INJERTO RENAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO, 1967-1986

| HISTOCOMPATIBILIDAD | n | SOBREVIDA ACTUARIAL (%) | | |
|----------------------------|-----|---------------------------|-----------|------------|
| | | 1 año | 5 años | 10 años |
| Todas las compatibilidades | 184 | 69.5 | 46.7 | 34.4 |
| Haplotipos idénticos | 44 | 79.5 | 71.0 | 71.0 |
| Haplotipos no idénticos | 71 | 76.0 | 52.0 | 30.3 |
| Cadáver | 69 | 56.5* | 23.7** | 23.7 |

*p < 0,05 y **p < 0,02 con relación a sobrevida de trasplantes con donantes vivos de haplotipos idénticos.

TABLA II
SOBREVIDA DEL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO, 1967 - 1986

| HISTOCOMPATIBILIDAD | n | SOBREVIDA ACTUARIAL (%) | | |
|----------------------------|-----|---------------------------|-----------|------------|
| | | 1 año | 5 años | 10 años |
| Todas las compatibilidades | 175 | 80.9 | 64.2 | 50.6 |
| Haplotipos idénticos | 42 | 86.3 | 81.7 | 81.7 |
| Haplotipos no idénticos | 69 | 85.9 | 66.2* | 44.1 |
| Cadáver | 64 | 72.4* | 49.5* | 49.5 |

*p < 0,05 con relación a sobrevida del paciente trasplantado renal con donantes vivos de haplotipos idénticos.

TABLA III

**CAUSAS DE MUERTE EN RECEPTORES CON DONANTE
CADAVERICO Y DE DONANTE VIVO CON MAS DE HAPLOTIPO
DIFERENTE.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO, 1967 - 1986**

| | Nº Casos | % |
|----------------------------|-----------|--------------|
| Sepsis | 17 | 34.69 |
| Pancreatitis | 5 | 10.20 |
| Uremia | 5 | 10.20 |
| Infarto del miocardio | 4 | 8.16 |
| Tuberculosis | 3 | 6.12 |
| Meningitis | 2 | 4.08 |
| Encefalitis | 2 | 4.08 |
| Síndrome de Guillain Barré | 2 | 4.08 |
| Peritonitis | 1 | 2.04 |
| Hemorragia digestiva alta | 1 | 2.04 |
| Varicela | 1 | 2.04 |
| Tromboembolismo pulmonar | 1 | 2.04 |
| Crisis hipertensiva | 1 | 2.04 |
| Accidentes de tránsito | 1 | 2.04 |
| Causas desconocidas | 3 | 6.12 |
| Total | 49 | 99.97 |

En un total de 31 pacientes trasplantados se produjo pérdida del injerto, más de la mitad de ellos durante el primer año postrasplante (Tabla IV), y solamente cuatro pacientes perdieron el injerto en el grupo de haplotipos idénticos.

TABLA IV

**PACIENTES TRASPLANTADOS RENAL CON PERDIDA DEL INJERTO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO, 1967 - 1986**

| TIEMPO POST TRASPLANTE | HAPLOTIPOS IDENTICOS | HAPLOTIPOS NO IDENTICOS |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | (n = 44) | (n = 140) |
| < 1 año | 3 (1.63%) | 16 (8.69%) |
| 1 a 2 años | | 4 (2.17%) |
| > 2 años | 1 (0.54%) | 7 (3.80%) |
| Total | 4 (2.17%) | 7 (14.66%) |

DISCUSION

La sobrevida en trasplante renal generalmente ha sido asociada al grado de histocompatibilidad. Mejor histocompatibilidad se ha asociado con mayor sobrevida (4), sin embargo otros autores han reportado mejor sobrevida asociada a peor histocompatibilidad (10).

Los resultados aquí reportados mostraron una mayor sobrevida en los casos de receptores con haplotipos del sistema HLA idénticos, lo cual coincide con los resultados encontrados por el registro internacional de trasplantes, mientras que la sobrevida fue menor en los receptores no idénticos y en los de donante cadavérico.

Tomando en cuenta que los resultados obtenidos en los casos que donante y receptor no eran idénticos fueron casi similares a los obtenidos en pacientes trasplantados con donante cadavérico, podría plantearse la posibilidad de limitar los trasplantes renales con donante vivo a aquellos casos que tuvieron donante con haplotipos idénticos, en centros donde solo se use terapia inmunosupresora convencional (azatioprina y prednisona). Este planteamiento ha sido propuesto y criticado por diferentes autores y, en el caso de nuestro país debe analizarse el donante vivo con diferente haplotipo al receptor tomando en cuenta que la disponibilidad de donantes cadavéricos es muy limitada y la demanda de trasplantes es creciente en una población de diálisis crónica que se ha venido incrementando rápidamente en los últimos cinco años.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Dra. Zulay Layrissé (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas - Venezuela), la realización de estudios de histocompatibilidad HLA A, B, C y DR; y a la Lic. Lilly M. de Martínez por su trabajo secretarial. Este trabajo fue financiado por la Asociación de Amigos del Riñón.

ABSTRACT

Actuarial survival in renal transplantation: Hospital Universitario de Maracaibo (1967-1986). Herrera J., (Servicio de Nefrología Hospital Universitario de Maracaibo, Apartado Postal 1430, Maracaibo, Zulia 4001-A Venezuela), García R., Rubio L., Henríquez La Roche C., Rodríguez Iturbe B. *Invest Clín.* 28(3): 133-142, 1987. — This paper reports the results of 184 renal transplants performed in 175 patients in the Hospital Universi-

tario de Maracaibo treated with conventional immunosuppressive therapy (azathioprine and prednisone). One hundred and fifteen transplants were done using related living donors and 69 with cadaveric donors. All recipients received more than 5 transfusions of packed red cells from unrelated donors. All receptors and living donors were typed for HLA A, B and C and HLA A, B, C and DR since 1985. Graft survival was higher in recipients of living donors with identical HLA compatibility. Renal transplantation from non-identical HLA living donors or cadaveric donors was significantly lower at 1 ($p < 0.05$) and 5 years ($p < 0.02$) post-transplant than survival of grafts obtained from HLA identical live donors.

Since survival of grafts obtained from non-identical living donors and cadaveric transplantation is similar, it appears advisable to restrict the living donor transplantation to those patients with a donor possessing identical HLA haplotypes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- FESTENSTEIN H., DOYLE P., HOLMES J.: Analysis of long-term follow-up of London Transplante group renal allograft recipients according to HLA matching. Transplantation Proceedings, Vol. XVIII, N° 1:50-51, February 1985.
- 2- GUIDO G., PERSIGN, COHEN B., LANSBERGEN Q., D'AMARO J., SELWOOD N., WING A., VAN ROOD JJ.: Efect of HLA-A and HLA-B matching on survival of graft and recipients after renal transplantation. N. Eng J. Med 307 (15): 905-906, 1982.
- 3- JOHNSON JP., Mc CANLEY CR., COPLEY B.: The quality of life of hemodialysis and transplant patients. Kidney Int 22:286-291, 1982.
- 4- OPELZ G., MICKEY MR., TERASAKI PI.: HLA and kidney transplant. Reexamination. Transplantation 17: 371-382, 1974.
- 5 - OPELZ G., SENGAR DPS., MICKEY MR., TERASAKI PI.: Effects of blood transfusions on subsequent kidney transplant. Transplant Proc 5:253-259, 1973.
- 6- OPELZ G., TERASAKI PI.: Studies of the strength of HLA antigens in related donor kidney transplant. Transplantation 24 (2): 106-111, 1977.

- 7- OPELZ G., TERASAKI PI.: Improvement of kidney graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J. Med* 299: 799-803, 1978.
 - 8- RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R., RUBIO L., LAYRISSE Z., MORALES E.: Transplante renal y diálisis crónica: Estudios de sobrevivencia e histocompatibilidad. Incidencia de tuberculosis. *Invest Clín* 18(3):136-145, 1977.
 - 9- SALVATIERRA O. JR., POTTER D., COCHRUM KC., AMEND W., DUCA R., SACHS B., JOHNSON R., BELZER F.: Improved patient survival in renal transplantation. *Surgery* 79: 166-171, 1976.
 - 10- SUTHERLAND DER., BENTLEY FR., FRYD DS., SANDERS J., KAUFMAN D., ASCHER NL., SIMMONS RL., NAJARIAN JS.: Renal allograft functional survival rates are similar for kidney from sibling donors mismatched for one versus two haplotypes with the recipient. *Transplantation Proceedings*. Vol XVII, N° 1:110-112, 1985.
 - 11- TERASAKI PI., KREISLER M., MICKEY RM.: Presensitization and kidney transplant failure. *Posgrad Med* 47:89-100, 1971.
 - 12- VAN HOOFF JP., KALFF MW., VAN POELGEEST AE., PERSIJN GG., VAN ROOD JJ.: Blood transfusions and kidney transplantation. *Transplantation* 22:306-308, 1976.
 - 13- VICENTI F., AMEND W., FEDUSKA NJ., DUCA RM., SALVATIERRA O. JR.: Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes. *Am J. Med* 69:107-112, 1980.
-