

Valor de la compatibilidad DR en el trasplante renal de receptores sometidos a un programa transfusional

J. ANDREU, E. ESTELLER, F. OPPENHEIMER, A. CARALPS, A. BRULLES, J. MARTORELL *, J. VIVES *, M. J. RICART, J. VILARDELL, A. SANS y J. ANDREU.

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

* Laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

RESUMEN

La búsqueda de una mejor tolerancia del injerto es uno de los puntos claves en el trasplante renal. Dos son actualmente los factores que parecen influenciar más decisivamente la supervivencia del injerto: las transfusiones y la compatibilidad DR.

En la literatura publicada se discute si sus efectos se potencian o no al sumar ambos factores, e incluso algún autor afirma que las transfusiones perjudican la supervivencia del injerto DR compatible.

En el presente estudio aportamos nuestra experiencia personal, que motiva una revisión de la polémica establecida entre DR y transfusiones.

Presentamos un total de 60 pacientes transplantados con riñón de cadáver desde septiembre de 1980 a agosto de 1982. Se ha efectuado la tipificación DR tanto en donante como receptor, y todos los receptores han estado sometidos a un programa transfusional.

Obtenemos unos resultados que apoyan los de otros autores en el sentido de que la supervivencia del injerto en pacientes sometidos a un programa transfusional no se ve modificada por el grado de compatibilidad DR.

Actualmente está fuera de duda que las transfusiones sanguíneas realizadas antes del trasplante mejoran la supervivencia del injerto, y existe ya un número importante de trabajos que permiten pocas dudas acerca del valor de la compatibilidad DR. No está claro, sin embargo, que al combinar ambos factores se consigan mejores resultados que con cada uno de ellos por separado. Nuestra experiencia apoya esta conclusión.

Sí, como parece, el trasplante efectuado con compatibilidad DR en no transfundidos ofrece unos resultados similares a los del trasplante efectuado en los receptores transfundidos, y se demuestra que no existe ninguna ventaja por combinar ambos factores, en el futuro deberá abandonarse la práctica de las transfusiones sanguíneas, dada la facilidad para conseguir un riñón DR compatible, evitándose la yatrogenia y sensibilización provocada por las transfusiones, sin menoscabo de los resultados del trasplante.

Palabras clave: Antígenos DR. Transfusiones. Trasplante renal.

DR compatibility in renal transplantation of patients submitted to a transfusional programme.

SUMMARY

One of the most important points in renal transplantation is the search for better graft tolerance. There are two main factors which at present seem to influence graft survival favorably: transfusions and DR compatibility. It has been discussed whether the two factors together can improve or not the positive results. It has also been said that transfusions reduce the survival rate of DR well-matched grafts.

We report 60 kidney-transplanted patients from cadaver donors from September 1980 to August 1982. DR typing was performed in both donor and recipient, and all recipients undertook a transfusional program. Our results support the view of

Recibido: 3 de diciembre de 1982.
En forma definitiva: 31 de enero de 1983.
Aceptado: 7 de febrero de 1983.

Correspondencia: Dr. J. Andreu.
Unidad Trasplante Renal.
Hospital Clínico Provincial.
Casanova, 43.
Barcelona-12.

those authors who maintain that DR does not modify the graft survival, of transfused recipients, and if it is fully demonstrated that transfusions and DR compatibility each on its own have the same results, we think transfusional programs should be stopped because it is very easy to find a DR well-matched kidney and thus avoid yatrogenia and sensitisation due to transfusions.

Key words: DR antigens. Transfusions. Renal transplantation.

INTRODUCCION

Uno de los hechos mejor establecidos y más uniformemente aceptados en el trasplante renal es el que las transfusiones sanguíneas, previas al mismo, mejoran la supervivencia del injerto¹⁻⁴.

En los últimos años han aparecido, por otra parte, importantes estudios que dejan poco lugar a la duda sobre el valor de la compatibilidad DR en los resultados de trasplante renal⁵⁻⁹, apuntándose el problema de la utilidad o no de combinar un programa transfusional con la selección de la pareja donante-receptor por la compatibilidad DR.

Presentamos nuestra experiencia sobre el valor de dicha compatibilidad en el trasplante con riñón procedente de cadáver en receptores sometidos sistemáticamente a un programa transfusional.

Aunque iniciamos la tipificación DR en 1977, no se efectuó de forma sistemática dicha tipificación en donante cadáver hasta finales de 1980.

MATERIAL Y METODOS

Desde el 1 de septiembre de 1980 al 31 de agosto de 1982 se han realizado en nuestra Unidad de Trasplante 71 trasplantes en 69 pacientes con injerto procedente de cadáver. En 60 casos se verificó la tipificación DR tanto en donante como en receptor, siguiendo la técnica habitual de microlinfocitotoxicidad, previa separación de linfocitos T y B y empleando como antisueros, en parte, los obtenidos por el Laboratorio de Inmunología de nuestro hospital y, en parte, los procedentes de intercambio internacional. Con estos sueros se detectan los 10 antígenos DR conocidos de acuerdo con el VIII Workshop de Histocompatibilidad de Los Angeles. En el 43,3 % de los donantes y en el 65 % de los receptores se detectaron los dos antígenos DR. Dada la calidad de los antisueros utilizados la existencia de un blanco en la tipificación tiene una probabilidad del 70 % de homocigocia.

En 55 casos se trataba de un primer trasplante, en 4 de un segundo y en un caso de un tercer trasplante.

El seguimiento de estos casos varía de 2 años a 3 meses, a no ser que antes se perdiera el injerto. No se excluye ningún caso por fallo no inmunológico.

Todos los receptores han sido sometidos al programa transfusional habitual de nuestra unidad¹⁰ y que supone un mínimo de cinco transfusiones de sangre total o concentrado de hematies, salvo en un sólo caso que recibió cuatro transfusiones. Se extrajeron muestras para investigación de anticuerpos antes y entre los 8 y 15 días de cada transfusión.

En todos los casos se realizó el cross-match con los sueros extraídos a lo largo del programa transfusional y el del momento del trasplante.

Se siguió en todos los casos una pauta inmunosupresora con azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg y sólo se administraron corticoides a dosis elevadas a partir del momento del diagnóstico de rechazo.

Las curvas de supervivencia actuarial se han calculado de

acuerdo con el método de MERRE y SHULMAN 11 a 3, 6, 9 y 12 meses. Los tests estadísticos se basan en la prueba de chi cuadrado y comparación de varianzas, considerando que las diferencias son estadísticamente significativas cuando la p es inferior a 0,05.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos por este estudio quedan expresados en las curvas de supervivencia actuarial presentadas en las figuras 1 y 2.

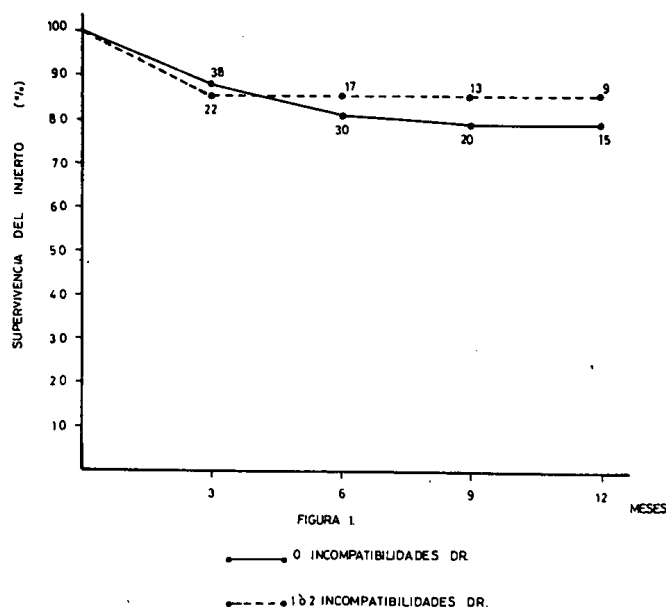


Fig. 1.—Curva de supervivencia actuarial comparada entre los pacientes con 0 y con 1 ó 2 incompatibilidades DR. Las diferencias halladas no son estadísticamente significativas.

La primera de ellas compara el grupo de receptores de un riñón con cero incompatibilidades DR (38 casos) frente al grupo de una o dos incompatibilidades DR (22 casos). Se observa una mejor supervivencia actuarial en el segundo grupo: 85,7 % ± 7,6 frente a un 78,3 % ± 7,4 en el primero y a los 12 meses. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

Por lo que hace referencia a la segunda curva de supervivencia actuarial se verificó comparando los 48 casos que presentaban una o ninguna identidad DR y los 12 que presentaban una total identidad DR. También se observan mejores porcentajes de supervivencia con una o ninguna identidad DR que con dos identidades. A los 12 meses los resultados son: 84,5 % ± 5,4 en los primeros contra un 63,6 % ± 18,4 en los segundos. Tampoco en este caso las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas.

TABLA III

0 incompatibil. DR (38)	1 ó 2 incompatibil. DR (22)
> 2 identidades	> 2 identidades
HLA-A,B 7,7 %	HLA-A,B 14 % NS
≤ 2 identidades	≤ 2 identidades
HLA-A,B 92,3 %	HLA-A,B 86 %
HLA-A,B 92,3 %	HLA-A,B 86 %
0 ó 1 identidades DR (48)	2 identidades DR (12)
> 2 identidades	> 2 identidades
HLS-A,B 8,2 %	HLS-A,B 0 % NS
≤ 2 identidades	≤ 2 identidades
HLA-A,B 91,8 %	HLA-A,B 100 %

Distintos grados de identidad HLA A y B en cada uno de los grupos estudiados. Se han agrupado el número de identidades A y B en alta identidad (más de dos identidades) y baja identidad (dos o menos identidades A y B). Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

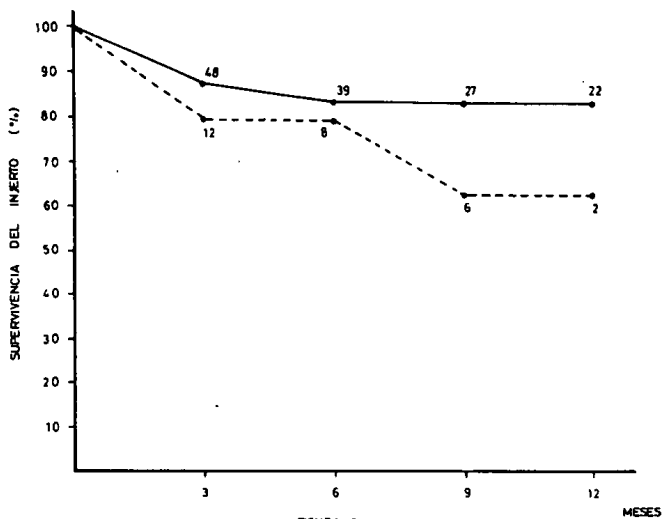


FIGURA 2.

— 0 ó 1 IDENTIDADES DR.
 - - - 2 IDENTIDADES DR.

Fig. 2.—Curva de supervivencia actuarial comparada entre los pacientes con 2 y con 0 ó 1 identidades DR. Las diferencias halladas no son estadísticamente significativas.

En la tabla I se expresa el número promedio de transfusiones que han recibido los pacientes de cada uno de los cuatro grupos mencionados, con indicación del máximo y mínimo de transfusiones en cada uno de ellos. Ninguna de las diferencias observadas entre ambos grupos es estadísticamente significativa. De igual manera, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de compatibilidad DR en relación a la edad (tabla II) y a la de tipificación HLA (tabla III).

TABLA I

0 incompatibilidades (38)	1 ó 2 incompatibil. (22)	
X 8,8 transfusiones	X 10,09 transfusiones	
Máximo, 20	Máximo, 50	NS
Mínimo, 4	Mínimo, 5	
0 ó 1 identidades (48)	2 identidades (12)	
X 9,6 transfusiones	X 8,4 transfusiones	
Máximo, 50 *	Máximo, 19	NS
Mínimo, 4	Mínimo, 5	

* Un sólo caso y fuera del programa transfusional.

Número de transfusiones promedio, indicando máximo y mínimo, en cada uno de los grupos estudiados. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

TABLA II

0 incompatibil. DR (38)	1 ó 2 incompatibil. DR (22)	
X 39,3 años	X 36,3 años	
Máximo, 63	Máximo, 58	NS
Mínimo, 17	Mínimo, 15	
0 ó 1 identidades DR (48)	entidades DR (2)	
X 39,8 años	X 34 años	NS
Máximo, 63	Máximo, 55	
Mínimo, 15	Mínimo, 17	

Edad promedio, indicando máximo y mínimo, de los distintos grupos estudiados. Las diferencias halladas no son estadísticamente significativas.

DISCUSION

La importancia de la compatibilidad HLA entre donante y receptor en un trasplante renal entre miembros de una misma fratría fue pronto demostrada y está fuera de toda duda¹². Sin embargo, ha sido objeto de continua discusión la importancia del sistema HLA en el trasplante renal de no emparentados. Esta aparente contradicción se explica por el hecho de que entre emparentados la identidad de los antígenos HLA conocidos implica, con muy alta frecuencia, la identidad de otros antígenos desconocidos y controlados por genes próximos a los loci HLA, mientras esto sucede con muy rara frecuencia entre los no emparentados.

Este hecho, junto a la estrecha relación que en principio se observó entre la compatibilidad DR y el resultado tanto del cultivo linfocitario mixto como de la «cell mediated lympholysis» (que representa un rechazo «in vitro»), explica el interés que despertó el descubrimiento de los antígenos DR en la membrana del linfocito B.

A partir de que en el VII Workshop de Histocompatibilidad celebrado en Oxford en 1977¹³ se definieron claramente las especificidades antigénicas DR, se iniciaron una serie de estudios retrospectivos^{14,15} y prospectivos^{16,17} que sugerían que la compatibilidad DR tenía una influencia significativa en la supervivencia del injerto renal.

Los resultados del VIII Workshop celebrado en Los Angeles en febrero de 1980², en base a 756 trasplantes efectuados en 122 centros, crearon una seria duda sobre el valor de la tipificación DR. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, la dificultad que puede significar un estudio multicéntrico de esta naturaleza en un tema como es el del trasplante renal, donde influyen tantos factores. Es necesario que al examinar la influencia de un factor sobre el resultado del trasplante se mantengan las otras variables dentro de una posible constancia. Es evidente que la uniformidad de las otras variables es muchísimo más difícil cuando se aúnan centros tan dispares que cuando se realiza un estudio con trasplantes de un sólo centro.

A esta duda sobre el valor de la tipificación DR colabora algún otro estudio que tampoco encuentra relación en-

tre la compatibilidad DR y la evolución del trasplante renal^{18,19}.

La reacción de los autores que habían encontrado un valor en la compatibilidad DR no se hizo esperar. Este fue el caso de un análisis de 190 trasplantes publicados por TING y MORRIS⁹ y uno de 599 trasplantes de Eurotransplant publicados un año después por PERSIJN y colaboradores⁵. En ambos casos encuentran una mejor supervivencia del injerto entre los receptores de un riñón sin ninguna incompatibilidad DR frente a los receptores de un riñón con una o dos incompatibilidades. Estas diferencias son muy significativas. Merece destacarse que la existencia de una sola incompatibilidad DR conlleva una disminución muy significativa de la supervivencia del injerto.

En los últimos meses han aparecido nuevos trabajos^{6,7} que de forma cada vez más contundente están demostrando la influencia de la compatibilidad DR en el trasplante.

Debemos, pues, concluir que en la actualidad existen dos factores que influyen de forma importante los resultados del trasplante: en primer lugar las transfusiones sanguíneas y en segundo la compatibilidad DR. Existen, lógicamente, equipos que se inclinan más por una u otra alternativa, apareciendo la polémica sobre la mayor utilidad o beneficio de una u otra postura.

En el estudio multicéntrico del VIII Workshop de Histo-compatibilidad se sugirió que entre los transfundidos la compatibilidad DR no tenía ninguna repercusión práctica, mientras que era posible que entre los no transfundidos desempeñara un papel importante². Esta concepción se ha repetido insistentemente en los últimos años^{20,21}.

Por otra parte, los receptores de un riñón DR compatible tienen una buena supervivencia del injerto, independientemente de que fueran o no transfundidos^{5,9}.

Recientemente, MORRIS⁷ y TERASAKI⁸ encuentran unos mejores resultados aunando ambos factores, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Tampoco debemos olvidar que THORSBY⁶ sugiere que las transfusiones disminuirían el efecto beneficioso de la compatibilidad DR. Tampoco este dato obtiene un valor estadísticamente significativo.

Nuestros resultados apoyan la idea de que la compatibilidad DR no influye en los receptores sometidos a un programa transfusional pretrasplante.

Podemos resumir la actual polémica DR-transfusiones diciendo: los enfermos transfundidos presentan una buena evolución del trasplante renal, independientemente de la compatibilidad DR; los receptores de un riñón DR compatible tienen una evolución favorable.

Independientemente de que hayan sido o no transfundidos, es dudoso que la combinación de ambos factores tenga efectos aditivos o perjudiciales, y, por último, los peores resultados se obtienen en los pacientes no transfundidos que reciben un riñón DR incompatible.

Hoy creemos que está fuera de duda el valor de las transfusiones sanguíneas en el trasplante renal, y cada

vez hay menor lugar para la duda razonable sobre el valor de la compatibilidad DR. Si en el futuro se llega a demostrar claramente lo que hoy se apunta de que cada uno de estos dos factores por sí solo alcanza unos resultados similares y que la combinación de ambos no ofrece prácticamente ninguna ventaja, creemos que deberán suspenderse los programas transfusionales, habida cuenta los riesgos que encierran tanto en el aspecto médico como inmunológico y la facilidad de hallar un receptor DR compatible para cualquier riñón²².

BIBLIOGRAFIA

1. OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «Improvement of kidney graft survival with increased number of blood transfusions». *N. Engl. J. Med.*, 299: 799-803, 1978.
2. OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «International histocompatibility study on renal transplantation». En *Histocompatibility testing*, pág. 592. Ed. Terasaki P. I. UCLA Press. Los Angeles, 1980.
3. TERASAKI, P. I.; PERDUE, S.; AYOUB, G.; IWAKI, Y.; PARK, M. S., y MICKEY, M. R.: «Reduction of accelerated failures by transfusion». *Transplant. Proc.*, XIV: 251-259, 1982.
4. FEDUSKA, N. J.; AMEND, W. J.; VINCENTI, F.; DUCA, R., y SALVATIERRA, O.: «Blood transfusions before and on the day of transplantation: effects on cadaver graft survival». *Transplant. Proc.*, XIV: 302-304, 1982.
5. PERSIJN, G. G.; VAN LEEUWEN, A.; PARLEVLIET, J.; COHEN, B.; LANSBERGEN, Q.; D'AMARO, J., y VAN ROOD, J. J.: «Two major factors influencing kidney graft survival in Eurotransplant: HLA-DR matching and blood transfusion (s)». *Transplant. Proc.*, XIII: 150-154, 1981.
6. ALBRETCHSEN, D.; BONDEVICK, H.; FLATMARK, A.; HALVORSEN, S.; JACKOBSEN, A.; JERVELL, J.; MOEN, T.; SOLHEIM, B. G.; SODEL, G., y THORSBY, E.: «HLA matching in first cadaveric renal transplantation in Norway 1969-1981». *Transplant. Proc.*, XIV: 182-185, 1982.
7. MORRIS, P. J., y TING, A.: «Studies of HLA-DR with relevance to renal transplantation». *Immunological Rev.*, 66: 103-131, 1982.
8. AYOUB, G., y TERASAKI, P. I.: «HLA-DR matching in multicenter single-typing laboratory data». *Transplantation*, 33: 515-517, 1982.
9. TING, A., y MORRIS, P. J.: «Powerful effect of HLA-DR matching on survival cadaveric renal allografts». *Lancet*, II: 282-285, 1980.
10. ANDREU, J.; CARALPS, A.; BRULLES, A.; ERCILLA, G.; VIVES, J.; MASRRAMON, J.; LLOVERAS, J.; RICART, M. J., y SOLA, R.: «Efecto de las transfusiones sanguíneas sobre la evolución del trasplante renal». *Rev. Clin. Esp.*, 156: 111-114, 1980.
11. MERRELL, M., y SHULMAN, L. E.: «Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus». *J. J. Chron. Dis.*, 1: 12, 1955.
12. OPPENHEIMER, F.; ANDREU, J.; CARALPS, A.; BRULLES, A.; SOLA, R.; RICART, M. J.; VILARDELL, J., y GIL-VERNET, J. M.: «Trasplante renal de donante vivo emparentado. Estudio comparativo de los receptores de un riñón HLA idéntico y haploidéntico». *Rev. Clin. Esp.*, 160: 251-254, 1981.
13. «Histocompatibility testing 1977». Ed.: Bodmer, W. F.; Batchelor, J. R.; Bodmer, J. G.; Festenstein, H., y Morris, P. J. Munksgaard, Copenhagen, 1978.
14. TING, A., y MORRIS, P. J.: «Matching for B cell-antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation». *Lancet*, I: 575-577, 1978.
15. PERSIJN, G. G.; VAN LEUJOEN, A.; HOOGEBOOM, J.; GABB, B. W.; NAGTEGAAL, A., y VAN ROOD, J. J.: «Matching for HLA antigens of A, B and DR loci in renal transplantation by Eurotransplant». *Lancet*, I: 1278-1281, 1978.
16. ALBRETCHSEN, D.; JERVELL, J.; SOLHEIM, B. G.; FLATMARK, A.; HALVORSEN, S., y THORSBY, E.: «Significance of HLA-D/DR matching in renal transplantation». *Lancet*, II: 1126-1127, 1978.
17. MARTINS DA SILVA, B.; JEANNET, M.; VASSALLI, R.; HARDER, F.; LARGIADER, F., y MONTANDON, A.: «Influence of HLA-DR matching in cadaver kidney transplantation in Swisstransplant». *Transplant. Proc.*, XI: 760-762, 1979.
18. BETWEL, H.; TOURAINE, J. L.; MALIK, M. J., y TRAEGER, J.: «Pretransplant protocols: thoracic duct drainage, transfusions programmed and random, their effects on kidney graft survival». *Transplant. Proc.*, XIII: 167-171, 1981.
19. VAN ES, A.; PERSIJN, G. G.; VAN HOFF-EIJKENBOOM, Y. E. A.; KALFF, M. V., y VAN HOOFF, J. P.: «Blood transfusions, HLA-A and B, DR matching, graft survival and clinical course after cadaveric kidney transplantation». *Transplant. Proc.*, XIII: 172-174, 1981.
20. MARX, J. L.: «Improving the success of kidney transplants». *Science*, 209: 673-674, 1980.
21. SVEJGAARD, A.: «DR matching and cadaver kidney transplantation». *Transplantation*, 33, 1-2, 1982.
22. LAMM, L. U.: «HLA-DR matching and pool size requirements». *Lancet*, II, 755, 1980.