

Posible efecto beneficioso de las transfusiones de sangre al donante en la supervivencia del trasplante renal de cadáver

L. M. Pallardó, J. M. Escobedo, C. Calvo, J. L. Moll, J. Sánchez Plumed, F. Arriaga *, M. T. Castellanos * y J. M. Cruz

Servicios de Nefrología y Hematología*. Hospital General La Fe. Valencia

RESUMEN

Se ha analizado el efecto de las transfusiones de sangre al donante sobre la supervivencia del injerto renal en 76 trasplantes renales de cadáver consecutivos. Cuarenta pacientes recibieron un riñón de donante transfundido y 36 de un donante no transfundido. Los dos grupos de receptores no mostraron diferencias significativas en la edad, sexo, tipo de nefropatía, tiempo en diálisis, transfusiones pretrasplante y grado de histocompatibilidad HLA. Los donantes de 39 riñones del grupo transfundido (97 por 100) y de 23 del grupo no transfundido (64 por 100) ($p < 0,01$) habían fallecido a causa de traumatismo craneoencefálico. Los donantes transfundidos habían recibido entre una y seis unidades de sangre, la última de ellas un máximo de seis días previamente a la nefrectomía.

La supervivencia del injerto en el grupo de donante transfundido al año del trasplante fue del 76,2 por 100, y en el de donante no transfundido, del 49,2 por 100 ($p < 0,05$). Ocho pacientes en el grupo de donante transfundido (20 por 100) y ninguno en el de donante no transfundido no mostraron episodios de rechazo agudo ($p < 0,01$).

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que las transfusiones de sangre al donante pueden mejorar la supervivencia del trasplante renal de cadáver y que dicho beneficio debe estar mediado por mecanismos inmunológicos.

Palabras clave: **Transfusiones de sangre. Trasplante renal.**

POSSIBLE BENEFICIAL EFFECT OF BLOOD TRANSFUSIONS TO THE DONOR ON CADAVERIC KIDNEY ALLOGRAFT SURVIVAL

SUMMARY

The value of blood transfusions to the donor (BTD) on renal allograft survival has been analyzed retrospectively in 76 consecutive recipients of local cadaveric kidneys. Forty patients received a Kidney from a transfused donor (TD) and 36 patients from a nontransfused donor (NTD). The groups of recipients did not show

Correspondencia: L. M. Pallardó.
Servicio de Nefrología.
Hospital General La Fe.
Avenida de Campanar, 21.
46009 Valencia

Recibido: 20-XI-85.
En forma definitiva: 17-II-86.
Aceptado: 25-II-86.

significant differences in age, sex, nephropaty, time on dialysis, pretransplant blood transfusions and HLA typing. The donors of 39 kidneys (97 %) in the transfused group and 23 kidneys (64 %) in the transfused group and 23 kidneys (64 %) in the nontransfused group died from traumatic cerebral disease ($p < 0,01$). TD received between one and six blood units over a maximum of six days before nephrectomy.

One year actuarial graft survival was 76.2 % in the TD group and 49.2 % in the NTD group ($p < 0,05$). Eight patients in the TD group, none in the NTD group, did not show any episodes of acute rejection ($p < 0,01$).

In conclusion, our findings suggest that BTD improve cadaveric kidney allograft survival and that benefit could be immunologically mediated.

Key words: *Blood transfusions. Kidney transplantation.*

Introducción

La administración de transfusiones de sangre pretrasplante a pacientes afectos de insuficiencia renal terminal mejora la supervivencia del injerto renal a través de mecanismos sólo parcialmente conocidos¹⁻⁶. Dado el riesgo de sensibilización de las transfusiones frente a antígenos del sistema HLA, se han diseñado diversos protocolos con el fin de reducirlo, preservando el beneficio transfusional sobre la supervivencia del injerto⁷⁻¹⁰. El hallazgo de que las transfusiones de sangre al donante podían mejorar la supervivencia del injerto renal independientemente de la situación transfusional de los receptores¹¹⁻¹⁴, no confirmado, en cambio, por otros autores¹⁵, nos llevó a analizar la evolución del trasplante renal en nuestra Unidad con relación a la historia transfusional de los donantes cadáver.

Material y métodos

Se han analizado los 108 trasplantes renales de cadáver efectuados en nuestra Unidad con una evolución superior a los seis meses. De ellos, 76 primeros trasplantes se efectuaron con riñones generados en nuestro propio hospital, por lo que se pudo conocer la historia transfusional de los donantes con absoluta certeza, y son motivo del presente estudio. Un resumen del análisis retrospectivo de los primeros 50 riñones ha sido comunicado¹⁶. En el análisis actual se añade la evolución de 26 nuevos injertos en los que la información sobre el donante se recogió prospectivamente. Cuarenta injertos renales procedían de donantes transfundidos y 36 de donantes no transfundidos.

El protocolo inmunosupresor fue común a todos los pacientes y, salvo 14 que recibieron inicialmente dosis altas de prednisona (2 mg/kg/día), consistió en 30 mg. diarios de prednisona con reducción a partir

del tercer mes y azatioprina 2,5 mg/kg/día, salvo leucopenia. Los episodios de rechazo agudo se diagnosticaron en base a criterios clínico-bioquímicos, isotópicos y en ocasiones histológicos, y se trataron con tres choques consecutivos de 500 a 1.000 mg. de 6-metilprednisolona.

El manejo clínico de los presuntos donantes, una vez efectuado el diagnóstico de muerte cerebral, fue independiente de la causa de muerte y estuvo dirigido a procurar una óptima situación hemodinámica mediante expansión con soluciones coloides y cristaloideas, así como el empleo de drogas vasoactivas en caso necesario. Un porcentaje similar de donantes (90 % en el grupo transfundido y 83 % en el no transfundido) recibieron dexametasona para tratamiento del edema cerebral y ninguno recibió inmunosupresores.

En la tabla I se recogen las características clínicas e inmunológicas de los receptores de ambos grupos que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sí (t de Student y el desvío reducido, e). La supervivencia del injerto se calculó mediante las tablas de análisis actuarial y la significación estadística se determinó aplicando el test X².

Resultados

Causa de muerte e historia transfusional de los donantes

La causa más común de muerte fueron los traumatismos craneoencefálicos. Los donantes de 39 injertos del grupo transfundido (97,5 %) y de 23 injertos del grupo no transfundido (63,9 %) fallecieron por dicho motivo ($p < 0,01$). Los accidentes vasculares cerebrales fueron la causa de muerte en los donantes de diez riñones del grupo no transfundido (27,8 %), y los tumores cerebrales en los donantes de los cuatro riñones restantes.

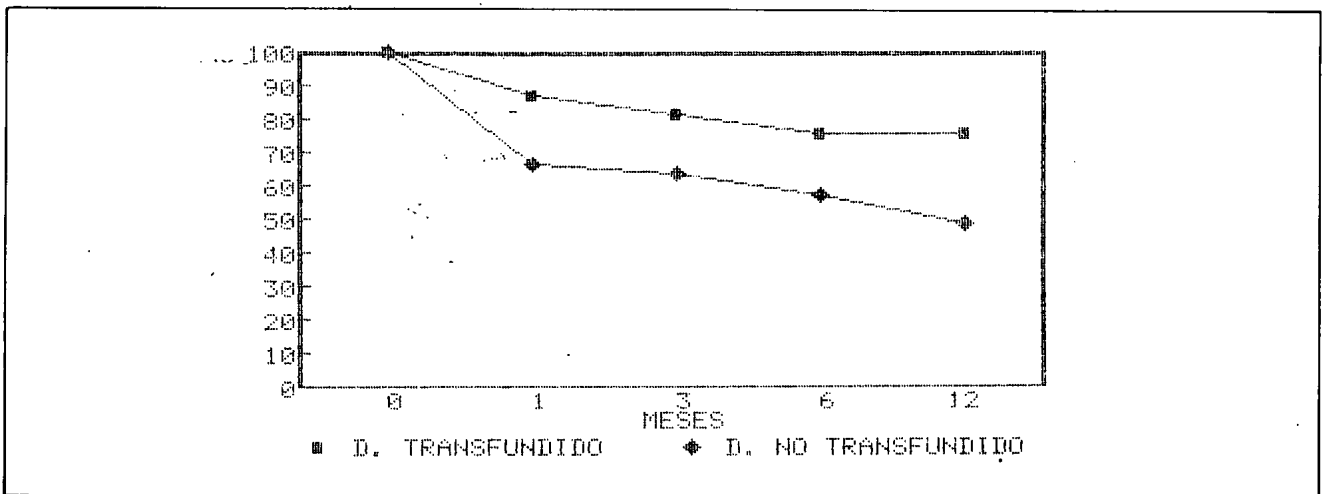


Fig. 1.—Supervivencia actuarial del injerto en los dos grupos de receptores. D = donante.

El número de transfusiones recibidas por los donantes osciló entre una y seis unidades ($X: 2,7 \pm 1,6$) de sangre total o concentrado de hemáties, habiendo sido transfundida la última de ellas desde horas antes a un máximo de seis días previamente a la nefrectomía.

Supervivencia del injerto renal

La supervivencia actuarial del injerto al mes, tres, seis y doce meses del trasplante fue del 87,5 %, 81,8 %, 76,2 % y 76,2 % en el grupo de donante transfundido y del 66,6 %, 63,6 %, 57,5 % y 49,2 % en el grupo no transfundido, respectivamente (fig. 1). Estas diferencias son estadísticamente significativas al mes y doce meses ($p < 0,05$), habiendo sido similares las pérdidas de causa no inmunológica en ambos grupos de pacientes (tabla II). De los cinco receptores no transfundidos en cada grupo, dos en el de donante transfundido y tres en el de donante no transfundido rechazaron el injerto.

El análisis de los episodios de rechazo agudo mostró que, si bien no hubo diferencias significativas en el debut de los mismos, $5,5 \pm 4,4$ días en el grupo de donante transfundido y $5,7 \pm 5,4$ días en el de donante no transfundido (p NS), ocho del primer grupo y ninguno del segundo no presentaron rechazo agudo ($p < 0,01$).

Discusión

El presente estudio muestra que la supervivencia del trasplante renal en los pacientes que recibieron un riñón de donante transfundido fue mayor que en los que lo recibieron de un donante no transfundido, debido a una mayor pérdida de injertos por rechazo en los segundos.

Nuestros hallazgos coinciden con los publicados en diversos estudios retrospectivos^{11-13,17} y difieren de los de Berg y cols., que no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto entre los pacientes trasplantados con riñón de donante transfundido y los de donante no transfundido. Recientemente, Harder y cols. han señalado, en un estudio con recogida prospectiva de los datos correspondientes a cien trasplantes efectuados en el período de un año, una mayor supervivencia del injerto a partir del segundo mes superior en un 20 % en los pacientes que recibieron un riñón de donante transfundido. Nosotros hallamos una diferencia similar a la señalada por estos autores en un análisis retrospectivo correspondiente a 50 trasplantes¹⁶. La ampliación de la serie con información recogida prospectivamente en 26 nuevos trasplantes, motivo del presente estudio, confirma nuestros hallazgos previos, ya que los tres únicos injertos rechazados en estos últimos pacientes procedían de donantes no transfundidos (resultados no mostrados).

El escaso número de receptores no transfundidos previamente al trasplante en nuestra serie no permite extraer conclusiones sobre el efecto de las transfusiones al donante en este grupo particular de enfermos. Jeekel y cols.¹⁷ han señalado en 44 receptores no transfundidos que la supervivencia del injerto en los que recibieron un riñón de donante transfundido fue del 50 %, mientras que fue solamente del 11 % en los de donante no transfundido, de lo que se deriva que el posible efecto beneficioso de las transfusiones al donante en la supervivencia del injerto podría ser independiente y aditivo del derivado de las transfusiones al receptor.

En nuestra serie, la menor incidencia de rechazos agudos, así como de pérdidas por rechazo irreversible en los pacientes trasplantados con riñón de donante transfundido, sugieren la participación de me-

Tabla I. Características clínicas e inmunológicas de los receptores (%)

	Donante transfundido		Donante no transfundido		P
Número de enfermos	40	(100)	36	(100)	
Edad, años	34,8 ± 9,4		36,1 ± 9,0		NS
Sexo:					
Varón	25	(62,5)	21	(58,3)	NS
Hembra	15	(37,5)	15	(41,7)	
Tiempo en diálisis, meses	48,7 ± 37,0		52,3 ± 28,1		NS
Nefropatía:					
Glomerular	23	(57,5)	21	(58,4)	NS
Intersticial	6	(15,0)	8	(22,2)	
Vascular	8	(20,0)	4	(11,1)	
No filiada	3	(7,5)	3	(8,3)	
Transfusiones pretrasplante:					
0	5	(12,5)	5	(13,9)	NS
1-4	7	(17,5)	9	(25,0)	
≥ 5	28	(70,0)	22	(61,1)	
Meses desde la última transfusión:					
< 12 meses	30	(85,7)	23	(74,2)	NS
≥ 12 meses	5	(14,3)	8	(25,8)	
Identidades HLA-A, B, DR	2,5 ± 1,2		2,5 ± 1,1		NS
Anticuerpos linfocitotóxicos pretrasplante	1	(2,5)	3	(8,3)	NS
Necrosis tubular aguda postrasplante	15	(37,5)	16	(44,4)	NS

Tabla II. Causas del fracaso del injerto

	Donante transfundido	Donante no transfundido
Inmunológicas:		
Rechazo agudo	5	9
Rechazo crónico	0	3
No inmunológicas:		
Fístula urinaria	1	2
Vasculares	1	1
Fallecimientos	2	2

canismos inmunológicos. En este sentido, si bien los mayores esfuerzos de los distintos grupos de trasplante han ido habitualmente dirigidos a mejorar la tolerancia del injerto renal, procurando una histocompatibilidad máxima entre donante y receptor, así como modificando la respuesta inmune de este último mediante las transfusiones de sangre pretrasplante y la administración de drogas inmunosupresoras, existe evidencia experimental de que la capacidad inmunógena del injerto influye en el grado de respuesta inmune inducida en el receptor¹⁸. Este estímulo inmunógeno se ha puesto en relación con las células endoteliales, portadoras en el hombre de los antígenos de la clase II del sistema de histocompatibilidad¹⁹ y fundamentalmente con la presencia en el intersticio renal de unas células que por su apariencia se ha convenido en llamar «dendríticas»²⁰. A estas células se les reconoce un origen hematopoyético, habiéndose demostrado su presencia en el intersticio de la mayoría de los órganos²¹, entre ellos el riñón²².

Las células dendríticas se tiñen intensamente para el complejo antigénico de la clase II del sistema

mayor de histocompatibilidad²² y poseen un poder inmunógeno muy superior al de los linfocitos T y B, ya que interacciona directamente con los linfocitos T Helper del receptor sin necesidad de que los antígenos sean previamente procesados por los macrófagos²³. McKenzie y cols. han demostrado que la administración de ciclofosfamida y la irradiación corporal total de ratas donantes de injerto cardíaco se sigue de una reducción de la población de células dendríticas en el injerto y de una respuesta inmune atenuada en el receptor. Lechler y Batchelor, por el contrario, han demostrado con estudios experimentales en ratas que se puede restablecer la inmunogenicidad de los injertos renales largo tiempo funcionantes cuando son retransplantados en un segundo receptor singénico con el primero, mediante la inyección de células dendríticas procedentes de un animal singénico con el donante originario. Estos hallazgos indican que las células dendríticas intrarrenales constituirían el mayor estímulo inmunógeno de un trasplante renal en presencia de incompatibilidad a nivel de los antígenos de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad. Los intentos clínicos dirigidos a disminuir el poder inmunógeno del injerto con medidas que pretenden reducir la población de células dendríticas mediante la administración de dosis altas de esteroides y ciclofosfamida al donante se han seguido de una mejoría de la supervivencia del injerto renal^{24, 25}, aunque dicho beneficio no ha sido confirmado por otros²⁶.

Si bien los mecanismos a través de los cuales las transfusiones al donante mejoran la supervivencia del injerto no son conocidos, de lo antes referido se puede teorizar que las transfusiones del donante podrían actuar reduciendo el poder inmunógeno del injerto, ve-

rosímilmente mediante cambios a nivel de las células dendríticas, quizá reduciendo la actividad de estas células a través de reacciones del tipo injerto contra huésped por las células inmunocompetentes de la sangre transfundida al donante.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que las transfusiones de sangre al donante pueden mejorar la supervivencia del injerto, por lo que creemos justificado la recogida prospectiva de la información a este respecto en futuros trasplantes, como paso previo a un eventual estudio controlado que incluye la transfusión de la mitad de los donantes sin requerimientos transfusionales y analizar su evolución en relación a la de los injertos de la mitad restante de donantes no transfundidos.

Bibliografía

- Opelz G, Sengar DP, Mickey MR y Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-259, 1973.
- Opelz G, Mickey MR y Terasaki PI: Blood transfusions and kidney transplants. Remainings controversies. *Transplant Proc* 13:136-141, 1981.
- Van Es AA y Terasaki PI: Blood transfusions ad kidney allograft survival. *Transplant Proc* 13:1284-1287, 1981.
- Singal DP, Fagnilli L y Joseph S: Blood transfusions induce antiidiotypic antibodies in renal transplant patients. *Transplant Proc* 15:1005-1008, 1983.
- Lenhard V, Maasen G, Grosse-Wilde H, Vernet P y Opelz G: Effect of blood transfusions in immunoregulatory mononuclear cells in prospective transplant recipients. *Transplant Proc* 15:1011-1015, 1983.
- Opelz G y Van Rood JJ: Mechanism responsible for the blood transfusion efect. *Transplant Proc* 15:1520-1521, 1983.
- Persijn GG, Cohen B, Landsberger Q y Van Rood JJ: Retrospective and prospective studies on the effect of blood transfusions in renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 28:396-401, 1979.
- Corry RJ, West JC, Hunsicker LG, Schanbacher BA y Ladrenbruch PA: Effect of timing of administration and quantity of blood transfusion on cadaver renal transplant survival. *Transplantation* 30:425-428, 1980.
- Williams KA, Ting A, Frennd ME, Oliver D y Morris, PJ: Perioperative blood transfusions improve cadaver renal allograft survival in non-transfused recipients. *Lancet* 1:1104-1106, 1980.
- Fuller TC, Burroughs JC, Delmonico FL, Rubin KT, Cosimi AB y Russell PS: Influence of frozen blood transfusions on renal allograft survival. *Transplant Proc* 14:293-295, 1982.
- Jeekel J, Van der Linden CJ, Vegt PA, Buurmann WA, Harder F y Persijn GG: Modification of kidney graft survival in dog and man by preoperative transfusion to the donor. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:457-460, 1980.
- Frisk B, Beglin E y Brynner H: Positive effect on graft survival of transfusions to the cadaveric kidney donor. *Transplantation* 32:252, 1981.
- Jeekel J, Hersdre O, Marquet R, Harder F y Van der Linden F: Effect of blood transfusions to the donor on kidney graft survival in man. *Transplantation* 32:453-455, 1981.
- Harder F, Müller M, Landmann J, Buchs JB, Descoendres C, Hollinger AP, Rügsegger C, Sege D y Brunner F: Effect of transfusions of cadaver donors on survival of first kidneys graft in transfused recipients. *Transplant Proc* 16:1170-1171, 1984.
- Berg KR, Nghiem DD y Corry RJ: Effect of transfusions to donor on allograft survival. *Transplantation* 34:344-346, 1982.
- Pallardó L, Escobedo JM, Moll L, Montoro J, Alonso M, Guillem M y Cruz JM: Efecto beneficioso de las transfusiones al donante en la supervivencia del trasplante renal de cadáver. *Nefrología* 4, Supl. 1:55, 1984.
- Jeekel J, Harder GG, Persijn GG, Brynner H y Marquet RL: Beneficial effect of blood transfusion to the donor on kidney graft survival in man: A study in three centers. *Transplant Proc* 15:973-975, 1983.
- McKenzie JL, Beard MEJ y Hart DNJ: The effect of donor pretreatment on interstitial dendritic cell content and rat cardiac allograft survival. *Transplantation* 38:371-376, 1984.
- Hart DNH, Fuggle SV, Williams KA, Fabre JW, Ting A y Morris PJ: Localization of HLA-ABC and DR antigens in human kidneys. *Transplantation* 31:428-433, 1981.
- Steinman RM: Dendritic cells. *Transplantation* 31:151-155, 1981.
- Hart DNJ y Fabre JW: Demonstration and characterization of la positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and others tissues but not brain. *J Exp Med* 154:347-361, 1981.
- Daar AS, Fuggle SV, Hart DNJ, Dalchow R, Abdulaziz Z, Fabre JW, Ting A y Morris PJ: Demonstration and phenotypic characterization of HLA-DR-positive interstitial dendritic cells widely distributed in human connective tissues. *Transplant Proc* 15:311-315, 1983.
- Lechler RI y Batchelor JR: Restoration of immunogenicity to passenger cell-depleted kidney allograft by the addition of donor strain dendritic cells. *J Exp Med* 155:31-41, 1982.
- Zincke H, Woods JE, Khan AV, Holley KE y Leary FJ: Immunological donor pretreatment in combination with pulsatile preservation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 26:207-211, 1978.
- Guttman RD, Morehouse DD, Meaking JL, Milne CA y Knaack J: Donor pretreatment as an adjunct to cadaveric renal transplantation. Update 1979. *Transplant Proc* 12:341-347, 1980.
- Jeffery JR, Downs A, Grahame JW, Lye C, Ramsey E y Thomson AE: Randomized prospective study of cadaver donor pretreatment in renal transplantation. *Transplantation* 25:287-289, 1978.