

¿Están justificadas las transfusiones pretrasplante en la era ciclosporina?

J. Ortuño, E. Peláez, J. L. Teruel, L. Orte, R. Marcén, C. Felipe, R. Matesanz y C. Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo consiste en averiguar si las transfusiones preoperatorias tienen alguna influencia en la evolución del trasplante renal tratado con ciclosporina. En el período de tiempo comprendido entre marzo de 1986 y abril de 1987 hemos realizado 51 trasplantes renales de cadáver sin problemas técnicos (cuatro de ellos retrasplantes). Veintinueve de ellos (grupo A) habían sido transfundidos previamente y 22 no habían recibido ninguna transfusión sanguínea (grupo B). Todos ellos fueron tratados con prednisona y ciclosporina (0,5 y 12 mg/kg/día, respectivamente, como dosis inicial). Ambos grupos eran comparables respecto a edad, sexo, tiempo de isquemia fría e incompatibilidades HLA. La incidencia y severidad de rechazo agudo fue similar en los dos grupos y no hemos observado diferencia en lo que respecta a la supervivencia a los seis meses, tanto del enfermo (96 vs 95 %) como del injerto (93 vs 91 %). Ha fallecido un enfermo en cada grupo como consecuencia de una infección. Nuestros resultados confirman que en los enfermos tratados con ciclosporina el supuesto efecto beneficioso de las transfusiones preoperatorias, como mínimo, está por demostrar.

Palabras clave: **Ciclosporina. Transfusiones preoperatorias.**

ARE PRETRANSPLANT BLOOD TRANSFUSIONS JUSTIFIED IN THE CYCLOSPORINE ERA?

SUMMARY

To know whether or not pretransplant blood transfusions remain an important factor in renal transplantation, since the advent of cyclosporine, is currently a goal of considerable interest. Unfortunately, less than 10 % of patients are reported to the Registries as non transfused. Although our center do not follow a pretransplant transfusion protocol, more than 50 % of patients had received some transfusion prior to their transplants for other medical reasons. So, we consider of interest to compare transfused and non transfused groups.

In the period March 1986-April 1987, 51 cadaveric renal transplants (4 second transplants) were performed at our unit, 29 with (Group A) and 22 without (Grupo B) prior transfusions. At the time of transplantation transfusion was given to 59 % of Group A and to 54 % of Group B. All the patients were immunosuppressed with Cyclosporine and Prednisone (12 and 0,5 mg/kg/d respectively as initial doses) adjusting Cyclosporine dose to RIA whole blood levels. Rejection crises were treated with iv methylprednisolone boluses. Both groups were comparable with respect to sex, age, cold ischemia time and HLA

Correspondencia: Dr. J. Ortuño.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

incompatibilities. We did not find significant differences between the two groups with regard to the incidence of rejection episodes (55 and 41 % respectively) or the patient's and graft's survival during the first six months post-transplant (96 vs 95 % and 93 vs 91 % respectively). One death occurred in each group as a result of infection.

If blood transfusion risks, high success rates with cyclosporine and absence of significant improvement with transfusion are considered, it would be advisable to give up deliberate blood transfusion policy. As the effect of preoperative transfusions is mostly within the first few months after transplantation, our results suggest that pretransplant blood transfusions are not sufficiently justified in the cyclosporine era.

Key words: **Cyclosporine. Pretransplant blood transfusions.**

Introducción

En 1973, Opelz y cols.¹ publicaron por primera vez que las transfusiones pretrasplante eran beneficiosas para la supervivencia ulterior del injerto. Su estudio, de carácter multicéntrico, se basaba en 25 trasplantes no transfundidos, 66 que habían recibido de una a 10 transfusiones y 57 que habían sido transfundidos más de 10 veces. La supervivencia del injerto al año fue del 29, 43 y 66 %, respectivamente ($p < 0,003$ entre el primero y tercer grupo).

Posteriormente, numerosos estudios han pretendido confirmar el beneficio de las transfusiones. Así, en la revisión efectuada por Tiwari², 69 de 72 artículos publicados entre 1973 y 1985 concluyen que las transfusiones mejoran la supervivencia del injerto. En pocas ocasiones, por consiguiente, se ha logrado en medicina tal grado de aceptación de una medida concreta; los recelos que algunos equipos mantenían por los riesgos evidentes de las transfusiones fueron sucumbiendo ante la avalancha de datos publicados y transfundir como preparación al trasplante se convirtió poco menos que en un dogma. Un dogma inaceptable como tal por definición, que fue asumido de manera casi universal pese a que se ignoraba o se discrepaba sobre: número de transfusiones, tipo de productos, momento conveniente de administración, tasas de sensibilización y mecanismos responsables del efecto transfusional. Se aceptaba el dogma, pero cada equipo daba su respuesta individual al qué, cuánto, cuándo, cómo y por qué.

Nuestro grupo, por paradójico que parezca, no consiguió ver claro el beneficio neto de las transfusiones pretrasplante y, en consecuencia, nunca llegamos a implantar un protocolo de transfusiones preoperatorias. La transfusión se indicaba por otras razones médicas y un tercio de nuestros enfermos llegó al trasplante sin transfundir. Creíamos tener numerosas razones, pero baste señalar que con terapéutica inmunosupresora convencional (azatioprina-prednisona) no encontramos diferencias significa-

tivas entre transfundidos y no transfundidos en los 158 primeros trasplantes de cadáver realizados entre noviembre de 1979 y diciembre de 1984.

El avance que ha supuesto la introducción de la ciclosporina obliga a considerar todos los aspectos del trasplante, y entre ellos el de si las transfusiones están justificadas o no en la nueva era. Las opiniones parecen encontradas o, al menos, no hay la unanimidad práctica que se alcanzó con inmunosupresión convencional³. Una de las dificultades para poder dar respuesta a la cuestión es la escasez de enfermos no transfundidos. A título de ejemplo, en un estudio multicéntrico europeo, con 232 enfermos de ocho centros, sólo había 14 no transfundidos⁴. Otro trabajo señala que entre 1982 y 1984 sólo un 6 % de más de 8.000 receptores no había sido transfundido⁵.

Por esta razón nos ha parecido de interés comunicar nuestra experiencia.

Material y métodos

Entre marzo de 1986 y abril de 1987 se realizaron en el Hospital Ramón y Cajal 51 trasplantes de cadáver sin problemas técnicos, cuatro de ellos segundos trasplantes. En 29 casos (57 %) los enfermos habían sido transfundidos una o más veces en algún momento indeterminado de su permanencia en diálisis. Hemos comparado la supervivencia de este grupo transfundido con la del no transfundido (22 casos). No hubo diferencia entre los grupos por lo que respecta a la edad, sexo, tiempo de isquemia fría ni compatibilidad HLA.

Se administró ciclosporina a la dosis inicial de 12 mg/kg/día, reduciendo a partir de la segunda semana individualmente según niveles de ciclosporina en sangre total determinados por RIA. La prednisona se inició con 0,5 mg/kg/día, con reducción lenta a partir del primer mes, alcanzando dosis de manteni-

miento entre 10 y 20 mg/día a partir del sexto mes. Las crisis de rechazo se trataron exclusivamente con pulsos de 250 mg. de metilprednisolona i.v.

Resultados

La supervivencia al año de todos los trasplantes tratados con ciclosporina ha sido del 96 % para el enfermo y del 89 % para el riñón.

No hemos encontrado diferencia significativa entre transfundidos y no transfundidos en cuanto a incidencia o severidad del rechazo (todas las crisis en los tres primeros meses). En el grupo transfundido presentaron rechazo el 55 % de los enfermos y el 90 % de las crisis respondió al tratamiento antirrechazo. De manera similar, en el grupo no transfundido la incidencia del rechazo fue del 41 % y respondieron el 91 % de las crisis.

Tampoco encontramos diferencia entre ambos grupos cuando comparamos la supervivencia a los seis meses de enfermos (fig. 1, 96 % vs 95 %) o de riñón (fig. 2, 93 % vs 91 %).

Durante el acto operatorio recibió transfusiones un porcentaje similar de enfermos de cada grupo (59 y 64 %). En 31 ocasiones se transfundió durante el acto quirúrgico, con una supervivencia del injerto del 94 % a los seis meses; en los 20 casos no transfundidos intraoperatoriamente la supervivencia fue del 90 % a los seis meses (NS).

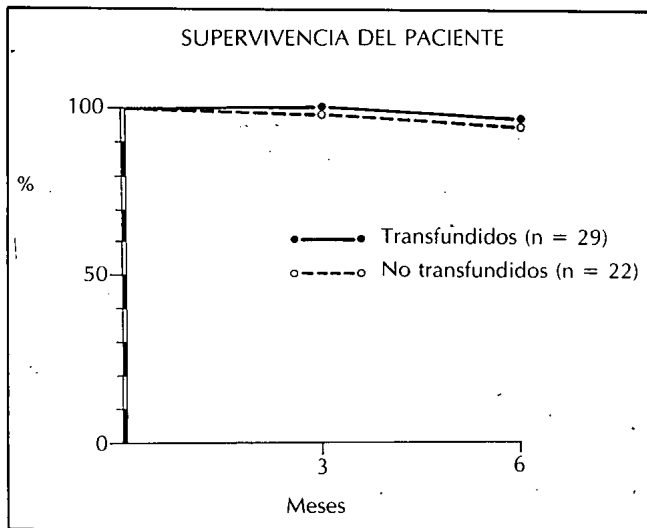


Fig. 1.—Supervivencia del paciente en 51 trasplantes renales tratados con ciclosporina.

Discusión

Desde 1983 se han publicado más de una decena de estudios sobre el efecto de las transfusiones preoperatorias cuando se emplea ciclosporina como inmunosupresor. Al menos tres de ellos ⁶⁻⁸ siguen pro-

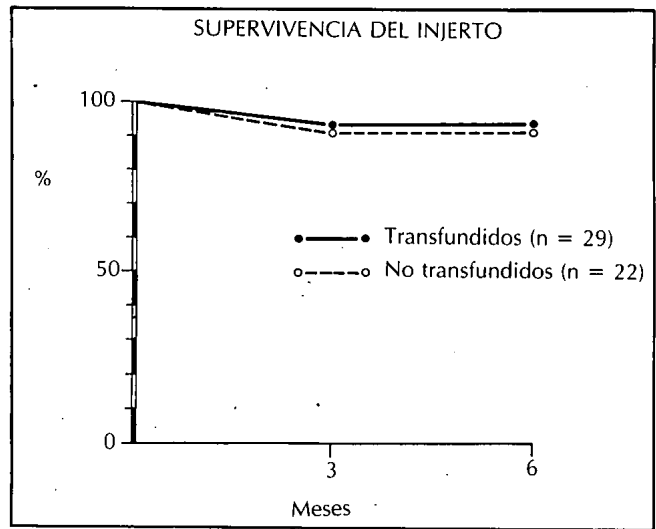


Fig. 2.—Supervivencia del injerto en 51 trasplantes renales tratados con ciclosporina.

pugnando un efecto beneficioso. Por el contrario, siete no encuentran beneficio ⁹⁻¹⁵, e incluso dos consideran que son perjudiciales ^{16, 17}. Curiosamente, sólo el estudio multicéntrico europeo ¹⁶, que las consideró perjudiciales con ciclosporina, tampoco encontró beneficio de las transfusiones con azatioprina. Por el contrario, otros trabajos que niegan el beneficio de las transfusiones con ciclosporina, sí se lo conceden cuando se emplea azatioprina ^{9, 10, 14}.

Nuestro trabajo se basa en un período evolutivo corto, pero parece razonable aceptar que el hipotético beneficio de las transfusiones se manifestaría en los primeros meses (para algunos, el primer día).

Si tenemos en cuenta los riesgos de las transfusiones, los altos índices de supervivencia alcanzados con ciclosporina y la ausencia de un efecto beneficioso evidente, consideramos que no existe justificación suficiente para continuar con los protocolos de transfusiones preoperatorias con el empleo de ciclosporina. Por lo que respecta a las transfusiones intraoperatorias, beneficiosas en trasplante según Terasaki ¹⁸, tampoco encontramos efecto alguno.

Es cierto que persisten discrepancias, pero al menos la introducción de la ciclosporina ha tenido la virtud de replantear una cuestión que hubiera sido necesario reconsiderar incluso sin este factor nuevo. La información preciclosporina adolecía, a nuestro juicio, de numerosos fallos, sin contar con el problema universal, siempre latente en trasplante renal, de evaluar el efecto de un factor aislado sobre unos resultados necesariamente multifactoriales. Las falacias estadísticas, la tendencia a publicar los resultados positivos y ocultar los negativos, los impresentables resultados obtenidos con los grupos control, la gran variabilidad de protocolos de inmunosupresión y manejo, la heterogeneidad y limitaciones de los estudios multicéntricos, el carácter retrospectivo de algunos y

la historia del trasplante —con «modas» transitorias que quedaron en el olvido— son algunos aspectos que hubieran aconsejado una aceptación menos entusiasta de los programas de transfusiones preparatorias. Lo cierto es que hacía falta una gran dosis de valentía para discrepar de la corriente generalizada.

Junto a ello hay que considerar los inconvenientes: retraso del trasplante o imposibilidad de realizarlo por sensibilización, transmisión de enfermedades no del todo conocidas, inhibición de la eritropoyesis, sobrecarga de hierro y riesgo de hemosiderosis en HLA-susceptibles, sobrecarga de trabajo, consumo de un bien escaso y repercusión económica.

Si, como parece, la ciclosporina consigue que se abandonen las transfusiones deliberadas se simplificaría significativamente la tarea de trasplantar en muchos centros y supondría un logro adicional a su probado potencial inmunosupresor. Con ello se cerraría otro capítulo de la historia del trasplante, elocuentemente glosado por Moorhead y cols.¹⁹ al afirmar en 1983 que «las transfusiones preparatorias continúan presentando más problemas que soluciones, pero la mayoría de los clínicos han aceptado, con reservas, su pretendida utilidad».

Bibliografía

- Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR y Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* vol. 5, pp 253-259, 1973.
- Tiwari JL: Kidney transplantation and transfusion. In Terasaki (ed). *Clinical Kidney Transplants 1985*. Los Angeles. UCLA Tissue typing laboratory, 1985, pp 257-271.
- Perloff LJ: The role of blood transfusions in the Age of Cyclosporine. *Transplant Proc* 28 (Suppl 1):29-33, 1986.
- European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2:986-989, 1983.
- Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without Cyclosporine treatment. *Transplantation* 40:240-243, 1985.
- Cats S, Terasaki P, Perdue S y Mickey MR: Effect of HLA typing and transfusions on cyclosporine-treated renal-allograft recipients. *N Eng J Med* 311:675-676, 1984.
- Opelz G, for the Collaborative Study: Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation. *Transplantation Proc* 17:1015-21, 1985.
- Melzer JS, Husing RM, Feduska NJ, Tomlanovich SJ, Vincenzi F, Amend WJC, Garovoy M y Salvatierra O: The beneficial effect of pretransplant blood transfusions in Cyclosporine-treated cadaver renal allografts recipients. *Transplantation* 43:61-64, 1987.
- The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-815, 1983.
- Kahan BD, Van Buren CT, Flechner SM, Payne WD, Boileau M y Kerman RH: Cyclosporine immunosuppression mitigates immunologic risk factors in renal allotransplantation. *Transplant Proc* 15:2469-2477, 1983.
- Albrechtsen D, Soedal G, Berg KJ, Bondevik H, Brekke IB, Fauchald P, Jakobsen A, Opedal BR, Ruestad HE, Thorsby E y Flatmark A: Cyclosporine in living related and cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 16:1191-1194, 1984.
- Klintmalm G, Brynner H, Flatmark A, Frodin L, Husberg B, Thorsby E y Groth CG: The blood transfusions, DR matching and mixed lymphocyte culture effects are not seen Cyclosporine-treated renal transplant recipient. *Transplant Proc* 17:1026-1031, 1985.
- Taylor RJ, Andrews W, Rosenthal JT, Carpenter B y Hakala TR: DR Matching in cadaveric renal transplantation with Cyclosporine. *Transplant Proc* 17:1194-1196, 1985.
- Ludgren G, Albrechtsen D, Brynner H, Flatmark A, Frodin L, Gabel H, Husberg B, Klintmalm G, Maurer W, Persson H, Thorsby E y Groth CG: Role of blood transfusions and HLA matching in Cyclosporine-treated renal transplants recipients: A Scandinavian Multicenter Study. *Transplant Proc* 18:1248-1255, 1986.
- Transplant Information Share Group: Effective immunosuppression overrides histocompatibility disparity in primary renal allografts recipients. Abstracts Xth Int Cong Nephrol. London 26-31 July 1987, p 625.
- Harris KR, Digard N, Gosling DC, Tate DG, Campbell MJ, Cardner B, Sharman VL y Slapak M: Azathioprine and cyclosporine: Different tissue matching criteria needed? *Lancet* 2:802-805, 1985.
- Gardner B, Harris KR, Digard NJ, Gosling DC, Campbell MJ, Tate DG, Sharman VL y Slapak M: Do recipients of a cadaveric renal allograft on Cyclosporine require prior transfusions? Experience of a single unit. *Transplant Proc* 17:1032-1033, 1985.
- Tokunaga K y Terasaki PI: Kidney transplant regrant results improved by preoperative blood transfusions. *Lancet* 2:634-635, 1986.
- Moorhead JF, Chan MK, El-Malik S, Raftery M, Baillod RA, Fernando ON y Varguese Z: Blood transfusions for renal transplantation: benefits and risks. *Kidney Int* 23 (Suppl 14):S-20-S-23, 1983.