

Efecto de las transfusiones sobre la supervivencia de los homotrasplantes renales

J. Alsina Rocasalbas*

Efecto global de las transfusiones previas al trasplante

En la actualidad, podemos afirmar, sin ningún género de duda, a partir de los datos ofrecidos por las Unidades de Trasplante tanto en Europa como en América, que existe una influencia favorable de las transfusiones sobre la supervivencia de los homotrasplantes renales. En la Tabla I distribuimos los Centros de Trasplante entre los que han publicado resultados favorables, y aquellos que no han encontrado ninguna ventaja con el empleo de transfusiones. Es importante señalar que no hay ninguna publicación que refiera un efecto negativo, desfavorable, de las transfusiones. Además, estudiando de cerca las cifras de supervivencia de los trasplantes renales de los grupos discordantes con los resultados generales, vemos que se trata, en todos los casos, de Centros «muy buenos», en los que se dan cifras muy elevadas de supervivencia

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

de los trasplantes en los pacientes no transfundidos. Por ejemplo, Sengar (22) refiere unos valores del 69 % al año con riñones de cadáver, lo que representa obviamente unas cifras altísimas y difíciles de incrementar.

Opelz (24) distribuyó los centros de trasplante en malos, regulares y buenos, de acuerdo con los resultados de supervivencia de sus trasplantes, y observó cómo el aumento progresivo del número de transfusiones conseguía equiparar los resultados de los «malos» centros a los de los «buenos» centros. Por lo tanto, no es de extrañar que las dudas del efecto beneficioso de las transfusiones provengan de los centros con muy buenos resultados.

Influencia del número de transfusiones sobre la supervivencia de los homotrasplantes renales

La publicación más reciente de Opelz y colaboradores (30), con un número muy elevado de pacientes estudiados, da cuenta de una rela-

TABLA I

Efecto + de las transfusiones				Ausencia de efecto de las transfusiones	
América		Europa		América	
Opelz	76 (1)	Murray	74 (10)	Jeffery	78 (21)
Ettenger	77 (2)	Festentein	76 (11)	Sengar	78 (22)
Fuller	77 (3)	Hulme	78 (12)		
Perkins	77 (4)	Joysey	77 (13)		
Vincenti	78 (5)	Briggs	78 (14)		
Polesky	77 (6)	Bore	78 (16)		
Freeman	78 (7)	Van Hooff	76 (17)		
Registry Chicago	77 (8)	Persijn	78 (18)		
Stiller	78 (9)	Solheim	77 (19)		
Salvatierra	79 (27)	Brynger	77 (20)		
		Freeman	79 (26)		
		Williams	79 (23)		

Entre paréntesis, referencias bibliográficas.

ción directa entre el número de transfusiones recibidas en el período pretrasplante y el incremento de la supervivencia de los riñones trasplantados. La diferencia a los 2 años entre el 51 % de los pacientes que recibieron entre 1 y 5 transfusiones frente al 67 % de los que recibieron más de 20 transfusiones es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Sin embargo, no todos los autores concuerdan con este fenómeno. Festentein (11) refiere unos resultados opuestos en los trasplantes con un nivel de compatibilidad muy perfecta (3 y 4 compatibilidades). En estos casos, encuentra, a los 2 años, un 78 % de supervivencia del tras-

plante con un número de transfusiones < 10 , y un 49 % con más de 10 transfusiones ($p < 0,05$).

En cambio, en los niveles de compatibilidad muy imperfecta describe mejores resultados con gran número de transfusiones.

Salvatierra (27) encuentra unas cifras de supervivencia similares entre los grupos que reciben cantidades inferiores a 10 transfusiones y los pacientes a los que se les administraron más de 10 transfusiones.

La Tabla II sintetiza los resultados de distintos centros de trasplante, en lo que se refiere al efecto beneficioso proporcional al número de transfusiones.

TABLA II

Relación entre el número de transfusiones y el incremento de la supervivencia de los homotrasplantes renales

A <i>Efecto positivo a la dosis</i>		B <i>Efecto neutral</i>		C <i>Efecto negativo</i>	
Opelz	1978 (30)	Vicenti	78 (5)	Festentein	(11)
Perkins	77 (4)	Chicago R.	77 (8)		
Solheim	77 (19)	Festentein	76 (11)		
		Briggs	78 (14)		
		Van Hooff	78 (17)		
		Persijn	78 (18)		
		Salvatierra	79 (27)		

Entre paréntesis, referencias bibliográficas.

En la columna A se sitúan los centros que concuerdan con la observación de Opelz (fenómeno positivo de la dosis). En la columna B, hemos colocado los centros de trasplante que describen resultados similares a los de Salvatierra, o sea: no influencia de la dosis en el aumento de las cifras de supervivencia de los trasplantes.

Efecto de una transfusión única peroperatoria sobre la supervivencia del órgano trasplantado

Stiller (9) fue el primero que describió los efectos favorables de una transfusión única administrada el mismo día del trasplante renal sobre la supervivencia del órgano. Sus resultados no eran estadísticamente significativos, al trabajar sobre un número muy reducido de pacientes.

Las publicaciones posteriores se dividen entre las que no encuentran ningún efecto a la transfusión única y la equiparan a la ausencia de transfusiones, y las que hallan un efecto favorable a la transfusión única peroperatoria, aunque inferior a la administración de varias transfusiones durante el período previo al trasplante (Tabla III).

Como siempre, la estadística con mayor número de pacientes es la de Opelz-Terasaki, y es contundente en cuanto a sus resultados (47 % con 1 transfusión frente al 42 % con ninguna).

Ante las dudas acerca de la eficacia de una transfusión peroperatoria, van Es (25) diseñó un protocolo con monos Rhesus que pretendía simular la situación humana (tratamiento inmunosupresor) y dar respuesta a los siguientes interrogantes:

1. ¿Una transfusión única de sangre administrada durante el trasplante o previa a él, es capaz de alargar la supervivencia de los órganos trasplantados?
2. ¿La transfusión peroperatoria evita la aparición de anticuerpos citotóxicos?
3. ¿Si los dadores de la sangre y del riñón son muy compatibles, se consigue evitar la inmunización preoperatoria?

Las conclusiones a que llegó van Es fueron las siguientes:

1. La administración de una dosis única de sangre en monos Rhesus moderadamente inmunizados fue capaz de prolongar el tiempo me-

TABLA III

Resultados positivos			Resultados negativos		
Autores		N.º de pacientes	Autores		N.º de pacientes
Stiller	(9)	14	Opelz	(24)	183
Williams	(23)	13	Solheim	(19)	?
Freeman	(26)	35	Salvatierra	(27)	28
Van Rood	(28)	?			

Entre paréntesis, referencias bibliográficas.

dio de supervivencia de los homotrasplantes renales desde los 10,8 días, en los controles, a los 37,2 días, cuando la sangre se administró unas 2 semanas antes del trasplante, y a 29,8 días cuando la administración se realizó el mismo día del trasplante.

Sin embargo, las supervivencias más largas las obtuvo con 5 transfusiones, llegando a un TMS de 48 días.

2. La transfusión única peroperatoria no sólo evita la aparición de anticuerpos citotóxicos, que es rara con las transfusiones únicas, sino que hace imposible los rechazos acelerados.
3. De hecho, se produjo una mayor incidencia de inmunizaciones preoperatorias cuando los dadores de sangre, y posteriormente del riñón, eran muy compatibles con el receptor. Sin embargo, los anticuerpos encontrados no perjudicaron el TMS, que fue de 32,7 días, y tampoco aquí se produjeron rechazos acelerados.

Tipo de transfusiones

Aquí, la polémica se centra en dos aspectos fundamentalmente:

- A) Presentación o manipulación de la sangre antes de su administración.
- B) Componentes de la sangre determinantes del efecto beneficioso de la transfusión.

A) Sangre congelada versus sangre fresca.

Con objeto de disminuir la aparición de anticuerpos linfocitotóxicos y los cross-match positivos, varios autores propugnaron el empleo de sangre congelada en su política de transfusiones.

Aquí, de nuevo, las publicaciones ofrecen resultados contradictorios; mientras Opelz (2) y Murray (10) no encuentran ningún efecto beneficioso con la sangre congelada, en cambio Briggs (14) y Fuller (3) señalan una idéntica acción positiva, tanto con sangre total fresca como congelada.

En el caso de que estos últimos autores tuvieran razón, el empleo de sangre congelada tendría enormes ventajas sobre la sangre fresca; a

saber, una incidencia mucho más baja de anticuerpos citotóxicos HLA y la disminución del riesgo de hepatitis. Sobre el primer punto, los resultados de Briggs son concluyentes: en los 49 pacientes tratados con sangre fresca aparecen anticuerpos en el 35 % de ellos, mientras que en los 14 a los que se administró sangre congelada sólo aparecieron anticuerpos en 1 de ellos (7 %). Sin embargo, el porcentaje de rechazos sería similar en ambos grupos.

B) *Sobre el fundamental aspecto del conocimiento de cuál o cuáles componentes de la sangre son los determinantes del efecto beneficioso de las transfusiones*, citaremos dos trabajos experimentales en monos (25) y perros (31), que llegan a las mismas conclusiones.

a) La sangre total es superior a los eritrocitos solos lavados, o a los leucocitos. El efecto beneficioso de una o varias transfusiones sobre los homotrasplantes renales no puede atribuirse únicamente a los hematíes o a los leucocitos.

b) Una suspensión pura de hematíes lavados es capaz también de inducir linfocitotoxinas y rechazos acelerados. De hecho, la sangre total da lugar a menos casos de rechazos acelerados que los hematíes o los linfocitos solos.

Influencia de la genética sobre el efecto beneficioso de las transfusiones

Influencia del grupo ABO

Otro de los puntos que quedan por aclarar es el de la posible particularidad del grupo 0 en el sistema ABO, como especialmente favorable para el incremento de la supervivencia de los homotrasplantes renales tras el empleo de transfusiones sanguíneas.

Joysey (13) y Bore (16) encontraron el efecto beneficioso de las transfusiones únicamente en pacientes del grupo 0; sin embargo, las estadísticas, con cifras mucho mayores de pacientes, presentadas por Opelz (30) señalan, en cambio, una igualdad de comportamiento entre los pacientes del grupo 0 y los que no pertenecen a dicho grupo.

Festentein (11) y Opelz (30) han estudiado a fondo las relaciones entre la compatibilidad en el sistema HLA - A y B y el efecto beneficioso de las transfusiones.

El segundo autor, a partir de una estadística cuantiosa, encuentra dicho fenómeno positivo en todas las categorías de compatibilidad (4, 3, 2, 1 y 0 identidades). Sin embargo, señala que son necesarias muchas menos transfusiones para obtener la protección en los pacientes con las mejores compatibilidades.

En series más cortas, Festentein y Solheim sólo observan el incremento de la supervivencia producida por las transfusiones en los pacientes que disfrutaban de una buena histocompatibilidad.

Para todos, queda claro que, cuando el grado de histocompatibilidad es muy escaso, conviene un número elevado de transfusiones.

La polémica surge entre Opelz y Festentein, cuando relacionan el número de transfusiones con la histocompatibilidad. El autor británico encuentra, en los pacientes que disfrutaban de una buena compatibilidad, mejores resultados cuando el número de transfusiones no llega a 10 que cuando supera esta cifra.

Histocompatibilidad en el locus HLA-DR

Es muy importante el tema de las correlaciones entre el tipaje a nivel del locus DR y el efecto beneficioso de las transfusiones sobre la supervivencia de los trasplantes renales.

Hay dos publicaciones, la de Persijn (29) y la de Dausset (32), que muestran cómo el efecto de las transfusiones es más favorable si el dador y el receptor del órgano trasplantado comparten 1 o 2 de los antígenos DR.

Williams (23) señala cómo los mejores resultados se obtienen en transfundidos, compatibles en el locus DR; luego, siguen los transfundidos no compatibles en el locus DR. Por lo que respecta a los no transfundidos, que vienen a continuación, hay una clara diferencia entre los compatibles en el locus HLA-DR (65 % de supervivencia) y los no compatibles (43 % de supervivencia).

Parece evidente que el efecto de las transfusiones sirve para contrarrestar la ausencia de tipaje a nivel HLA-DR, o bien una mala compatibilidad a dicho nivel.

Una reciente publicación experimental de van Es (33) contradice los resultados anteriores, ya que encuentra peores índices de supervivencia de los homotrasplantes renales en monos Rhesus inmunodeprimidos, cuando asocia las transfusiones a una compatibilidad perfecta a nivel de los antígenos DR, que en los casos en

que o bien hay compatibilidad DR sin transfusiones previas, o éstas sin compatibilidad DR. De hecho, el punto de acuerdo con las observaciones de Williams se encontraría en los buenos resultados de los trasplantes renales que han recibido transfusiones y no tienen una perfecta compatibilidad DR (cultivo mixto de linfocitos positivo).

Relación entre las transfusiones y la aparición de anticuerpos citotóxicos

En 1973, Opelz (34) publicó un trabajo, de extraordinaria importancia, en el que mostraba cómo la *no existencia* de anticuerpos citotóxicos sólo guardaba relación con una buena supervivencia de los homotrasplantes renales en los casos previamente transfundidos. Veamos sus resultados:

Supervivencia en los pacientes sin citotoxinas

Después de más de 10 transfusiones . . .	80 %
En ausencia de transfusiones previas . . .	29 %

Puso de manifiesto cómo, paradójicamente, los pacientes que podían ser considerados como «Ideales» (sin transfusión y sin anticuerpos) fueron los que tuvieron el índice más bajo de supervivencia.

A partir de aquella publicación, numerosos trabajos han profundizado sobre esta problemática.

El primer punto que ha quedado claro es el enorme incremento del porcentaje de pacientes sensibilizados con anticuerpos antiHLA frente a un panel que se produce a medida que van recibiendo transfusiones sucesivas. Según Salvatierra (27), el 75 % de los pacientes estudiados que habían recibido más de 10 transfusiones presentaban anticuerpos citotóxicos.

Al aumentar el número de transfusiones recibidas, no sólo se eleva el porcentaje de pacientes sensibilizados, sino que, a nivel individual, se incrementa el grado de sensibilización frente a un panel de anticuerpos HLA.

El segundo punto, que es fundamental y ha quedado también aclarado, es la obtención de unos extraordinarios resultados en los trasplantes renales realizados en pacientes con porcentajes elevados de anticuerpos, mientras el cross-match con los linfocitos del dador sea negativo.

Según Opelz (24), no tienen el mismo pronóstico los pacientes con más del 50 % de anticuerpos frente a un panel (altamente sensibilizado) que han recibido menos de 5 transfusiones, cuando se comparan con los que recibieron un número de transfusiones superior a 10.

En el primer caso, la supervivencia de los

riñones es mala (24 %) y en el segundo buena (67 %). En otras palabras, una política de transfusiones sucesivas es capaz de distinguir los pacientes «rápidamente respondedores» de los pacientes «lentamente respondedores», siendo los primeros malos candidatos para los trasplantes renales.

Salvatierra (27) y Murray (10) también refieren unos muy buenos resultados en los pacientes con más del 50 % de sensibilización frente al panel.

Es muy necesario saber de qué tipo de anticuerpos se trata, y recientemente Terasaki relacionó los resultados de los trasplantes renales con la existencia de anticuerpos anti-B (linfocitos B) o anti-T (linfocitos T), y según la reacción citolítica se hubiera efectuado a 5°C (anticuerpos fríos) o a 37°C. Demostró la inocuidad de los anticuerpos fríos anti-B, de aparición pretrasplante, que considera anticuerpos facilitantes, que detectan anticuerpos HLA-D, y bioquímicamente son inmunoglobulinas M.

En conclusión, pueden hacerse una serie de recomendaciones prácticas:

1.ª Debe procederse a determinaciones frecuentes de anticuerpos en los pacientes candidatos a un trasplante de riñón.

Aumenta la supervivencia de los pacientes sensibilizados en relación directa con el número de muestras disponibles para el «cross-match» directo, en el momento del trasplante.

2.ª Debe cuidarse la interpretación del «cross-match directo», realizando las determinaciones:

- a) con el suero más reciente;
- b) con el suero más reactivo de los anteriores;
- c) si sale negativo, se repetirá en el período postoperatorio, por si se vuelve positivo.

3.ª Es muy conveniente conocer frente a qué tipo de linfocitos tienen los anticuerpos capacidad citotóxica y si se trata o no de anticuerpos fríos.

Conclusiones

1. Las transfusiones ejercen una influencia favorable sobre la supervivencia de los homotrasplantes renales.
2. No está todavía claro el número de transfusiones recomendable. Parece evidente que para los niveles de compatibilidad imperfecta se obtienen mejores resultados con un gran número de transfusiones (superior a 10).
3. Hay evidencia experimental del efecto favorable de una transfusión única administrada el mismo día del trasplante; sin embargo, al ser poco intenso, el efecto casi no se observa en clínica humana.

4. Existen dudas sobre la posibilidad de obtener el efecto beneficioso de las transfusiones cuando se emplea sangre congelada. Se recomienda el empleo de sangre total, en vez de componentes aislados, como son los hematies lavados, leucocitos, etc.
5. No parece que los pacientes del grupo 0 se comporten en forma distinta a los otros pacientes. La influencia de la histocompatibilidad en el sistema HLA (locus A y B) es favorable en el sentido de reducir el número de transfusiones necesarias para obtener un incremento en la supervivencia de los homotrasplantes.
6. Los resultados en trasplatación humana apoyan la conveniencia de proceder al tipaje del locus DR. Las mejores supervivencias se obtienen en pacientes transfundidos compatibles en el locus DR. Sin embargo, los resultados de los pacientes transfundidos no compatibles en el locus DR son superiores a los no transfundidos, sean compatibles o no. En cierta manera, las transfusiones podrían equilibrar la carencia de una buena compatibilidad a nivel del HLA-DR.
7. No tiene un valor de mal pronóstico la aparición de anticuerpos anti-HLA frente a un panel, siempre y cuando esto no suceda en las primeras transfusiones (respondedores rápidos), y no se trasplante con un cross-match.
8. La aparición pretrasplante de anticuerpos fríos anti-B, no sólo no es perjudicial, sino que más bien es beneficiosa.

Bibliografía

1. Opelz, G., Terasaki, P. I.: *Transplant Proc.*, 9:121, 1977.
2. Ettenger, R. B., Terasaki, P. I., Ting, A. et al.: *Transplant Proc.*, 9:751, 1977.
3. Fuller, T. C., Delmonico, E. L., Cosimi, A. B. et al.: *Transplant Proc.*, 9:117, 1977.
4. Perkins, H. A., Salvatierra, O.: *Transplant Proc.*, 9:209, 1977.
5. Vincenti, F., Amend, W., Feduska, N. et al.: *Transplant Proc.*, vol. XI, n.º 1, 404, 1979.
6. Polesky, H. F., McCullough, J., Yunis, E. et al.: *Transplantation*, 24:449, 1977.
7. Freeman, R. M., Oei, L. S., Hunsicker, L. G. et al.: *Transplant Proc.*, vol. XI, n.º 1, 156, 1979.
8. Human Renal Transplant Registry, *Transplant Proc.*, 9:9, 1977.
9. Stiller, C. R., Sinclair, N. R., Sheppard, R. R. et al.: *Lancet* 1:169, 1978.
10. Murray, S., Dewar, P. J., Uldall, P. R. et al.: *Tissue Antigens*, 4:548, 1974.
11. Festentein, H., Sachs, J. A., Pairs, A. M. I. et al.: *Lancet* 2:157, 1976.
12. Hulme, B., Snell, M. E., Wowbray, J. M. et al.: *Abstract Meeting British Transplantation Society*, June, 1978.
13. Joysey, V. C., Roger, J. H., Evans, D. B. et al.: *Transplantation*, 24:371, 1977.

14. Briggs, J. D., Canavan, J. S. F., Dick, H. M. et al.: *Transplantation*, 25: 80, 1978.
15. Solheim, B. G.: *Transpl. Proc.*, vol. XI, 1, 138, 1979.
16. Bore, P. J., Sells, R. A., Jameson, V. et al.: *Transplant Proc.* vol. XI, n° 1, 148, 1979.
17. van Hooff, J. P., Kalff, M. W., van Poelgeest, A. E. et al.: *Transplantation*, 22, 3, 1976.
18. Persijn, G. G., van Rood, J. J.: *Lancet* 1:494:1978.
19. Solheim, B. G., Flatmark, A., Jervell, J. et al: *Scand J. Urol Nephrol (Suppl)*, 42:65, 1977.
20. Brynger, H., Frisk, B., Ahlmen, J. et al: *Scand J. Urol Nephrol (Suppl)*, 42:76, 1977.
21. Jeffery, J. R., Grahame, J. W. et al.: *Transplantation*, 25:344, 1978.
22. Sengar, D., Rashid, A., Jindal, S.: *Transplant Proc.*, vol. n° 1:179, 1979.
23. Williams, K. A., Morris, P. J.: *Transplant. Proc.* vol. XI, n° 1, 175, 1979.
24. Opelz, G., Terasaki, P. I.: *New England*, 299: 799-803, 1978.
25. van Es, A. A., Marquet, R. L., van Rood, J. J., Balner, H.: *Transplantation*, 26:325, 1978.
26. Freeman, R. M., Hunsicker, L. G., Oei, L. S., Thompson, J. S., Corry, R. J.: *Transplantation Proceedings*, vol. IX, n° 1, 156, 1979.
27. Feduska, N., Viscenti, F., Amend, W. J., Duca, R., Cochonn, K., Salvatierra, O.: *Transplantation*, 27: 35-38, 1979.
28. van Es, A.A., Marquet, R. L., van Rood, J. J., Kalff, M. N., Balner, H.: *Lancet* 1: 506, 1977.
29. Persijn, G. G., Gabb, R. W., van Leeuwen, A. et al: *Lancet* 1:1278, 1978.
30. Opelz, G., Terasaki, P. I., Graver, B., Sasaki, N., Langston, M., Cohn, M., Mickey, M. R.: *Transplantation Proceeding*, vol XI, 1: 145, 1979.
31. Obertop, H., Bijnen, A. B., Vriesendorp, H. M., Schrev, R. H., Westbroek, D. L.: *Abstracts 14th Congress European Society For Surgical Research*, 113, 1979.
32. Fauchet, R., Genetet, B., Suet, C., Busson, M., Hors, J., Dausset, J.: *Transplantation*, 27:288, 1979.
33. van Es, A. A., Marquet, R. L., van Rood, J. J., Greep, J. M., Balner, H.: *Abstracts 14th Congress European Society For Surgical Research*, 112, 1979.
34. Opelz, G., Sengar, D., Mickey, M. R., Terasaki, P.: *Transplantation Proceedings*, vol. V, n° 1, 253, 1973.