

Trabajos Originales

TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRANSPLANTE RENAL CON DONANTE VIVO SEMIIDENTICO

Mercedes Alba, Pablo Massari, Graciela Boccardo, Constanco Girauo, Manuel Goyanes, Federico Garzón Maceda, Henry Paladini y Eduardo De Arteaga.

PROGRAMA DE TRANSPLANTES RENALES, HOSPITAL PRIVADO, CORDOBA

Trabajo presentado en parte en el VI Congreso Argentino de Nefrología, Buenos Aires, octubre de 1986.

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia con el uso de DST en 12 pacientes que recibieron transplantes renal de dador vivo semiidéntico, comparándola con 8 pacientes (NT) que recibieron igual tipo de injerto sin DST. Los pacientes DST recibieron inmunosupresión con azatioprina (1 mg/kg/día) desde 7 días antes de la primer transfusión. Se administraron 3 transfusiones de sangre preservada en solución de fosfatoalanina. El implante se efectuó 7 a 15 días después de la tercer transfusión. Los pacientes DST fueron 8 varones y 4 mujeres con edad \bar{x} de 25 años y los NT eran 4 hombres y 4 mujeres con \bar{x} de edad de 17.8 años. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a relación del dador, índice de estimulación en el CLM ni en el número de transfusiones de banco recibidas (\bar{x} 5.5 vs 5). Tres pacientes DST y un paciente NT no presentaron rechazos en el postoperatorio, mientras que 7 pacientes NT tuvieron 10 episodios de RA, 4 de ellos vasculares. En el grupo DST 9 pacientes presentaron 12 RA pero ninguno vascular. Al primer mes del postoperatorio hubo diferencia significativa en la cifra de creatinina plasmática (DST 1.03 ± 0.3 vs NT 2.07 ± 0.68) con un valor de $p=0.001$. La sobrevida de pacientes fue similar para ambos grupos, pero hubo una

sensible diferencia en la sobrevida de los injertos al año: DST 83%, NT 37.5%. El uso de este protocolo permite marcada mejoría en los resultados de transplantes de dador vivo semiidéntico.

INTRODUCCION

Desde el inicio de la actividad transplantológica, han sido evidentes los mejores resultados obtenidos en cuanto a sobrevida de los injertos renales, de acuerdo a la mejor compatibilidad en el sistema HLA o Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).

Así, las parejas dador-receptor HLA idénticas presentaban sobrevidas del implante al año de aproximadamente 95%, mientras que las que compartían solo un haplotipo mostraban cifras de 60%, lo que era similar a lo obtenido con un donante cadavérico.⁽¹⁰⁾

Esto motivó que diversos grupos diseñaran diferentes protocolos basados en trabajos de experimentación animal^(3,5) destinados a modificar la respuesta inmune del receptor, creando mecanismos de "tolerancia" hacia los órganos injertos.

La mayoría de estos protocolos incluían la transfusión sistemática pre-transplante del receptor con sangre del donante, tanto fresca⁽¹⁰⁾

como conservada (12) y asociada o no a inmunosupresión con azatioprina (AZT)(1).

En base a estos informes hemos utilizado desde 1984, en nuestro Programa de Transplantes Renales, un protocolo de Transfusiones específicas de donante (DST) más AZT todas las parejas dador-receptor vivo semiidénticas, siendo el presente un estudio comparativo de los resultados obtenidos antes y después de la implantación de este protocolo.

MATERIAL Y METODOS

En nuestro Programa de Transplantes Renales llevábamos efectuados hasta junio de 1986 un total de 63 implantes, de los cuales 20 correspondían a donante vivo relacionado semiidéntico.

De estos 20 pacientes, 12 eran varones y 8 eran mujeres, con una edad promedio de 22.1 años y un rango de 5 a 44.

El tiempo promedio de estadía en diálisis previa al trasplante de los pacientes fue de 15 meses y las etiologías de su afección renal fueron las siguientes: Glomerulonefritis crónica (10 casos), nefritis túbulointersticiales crónicas (5 casos), síndrome urémico-hemolítico (2 casos), púrpura de Henoch Schonlein (1 caso), lupus eritematoso sistémico (1 caso), desconocida (1 caso).

Los donantes fueron 13 padres y 7 hermanos.

El promedio de transfusiones de banco recibidas por paciente fue de 7.2 y el índice de estimulación (IE) promedio en el cultivo linfocitario mixto (CLM) de 5.3.

La tipificación HLA se efectuó en nuestro laboratorio de Histocompatibilidad, con una modificación de la técnica descrita por Terasaki en 1978(11).

El I.E. fue calculado de la siguiente forma:

$$\frac{AB - AA}{I \quad I} \times 100$$

$$\frac{AP - AA}{I \quad I}$$

A= Receptor B= Dador
P= Pool I= Irradiado

Los pacientes fueron separados en dos grupos, el NT que incluía 8 pacientes sin transfusiones específicas y el DST, con 12 pacientes que recibieron transfusiones específicas y AZT.

El protocolo DST consistió en la extracción de 450 ml de sangre del donante, que se fraccionó en 3 bolsas de 150 ml, que contenían solución de fosfoadenina (CDP-A) como preservador. Si el Cross Match linfocitario T y B del receptor contra el donante, efectuado a 22° C con la técnica de microlinfotoxicidad era negativo, se procedía a efectuar la primera transfusión 24 horas después de la extracción sanguínea.

Desde una semana antes, el paciente recibió AZT a dosis de 1mg/kg/día, susceptible de modificaciones, de acuerdo al recuento leucocitario efectuado bisemanalmente. La dosis fue reducida si el recuento de blancos bajaba de 4000 células por mm³ o suspendida si era menor de 3000.

Las transfusiones subsiguientes se efectuaron a los 7 y 21 días de la primera, habiéndose efectuado nuevos Cross Match antes de cada una de ellas y procediéndose al trasplante entre 7 y 15 días luego de la última transfusión, siempre que el Cross Match permaneciera negativo.

La inmunosupresión post trasplante se realizó con prednisona en dosis iniciales de 1.5 mg/kg/día, con disminución progresiva a partir del décimo día post operatorio y AZT en dosis iniciales de 3 mg/kg/día y manteniéndolo luego según recuento leucocitario en sangre periférica.

Los episodios de rechazo agudo se diagnosticaron por combinación de hallazgos clínicos, isotópicos y de laboratorio. El tratamiento de los mismos consistió en pulsos de esteroides o suero antilinfocítico.

Para el análisis de los resultados se usaron métodos estadísticos standard (Student's T test para grupos independientes (7) y análisis de sobrevivencia actuarial por el método de Merrell y Shulman(9).

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas entre los grupos, en cuanto a sexo, edad tiempo en hemodiálisis, etiología de la Insuficiencia Renal Crónica, número de transfusiones de banco recibidas o I.E. (Tabla I).

De los 12 pacientes del grupo DST sólo uno desarrolló anticuerpos citotóxicos contra su donante potencial (madre) lo que sin embargo no impidió que recibiera un trasplante de su padre, luego de participar en idéntico protocolo.

Hubo 10 episodios de rechazo agudo (RA) en 7 pacientes del grupo NT, habiendo sido 4 de ellos de tipo vascular.

En los DST hubo 12 RA en 9 pacientes, ninguno de ellos vascular.

Un paciente NT (12.5%) no presentó RA en el período de observación, mientras que en el grupo DST hubo 3 pacientes sin episodios de rechazo (25%). Un 75% de los rechazos del grupo NT fueron oligúricos contra sólo un 33% en los DST (Tabla II).

La dosis total de esteroides recibida en el primer mes posttransplante fue algo superior en el grupo NT (5.75 g frente a 4.5 g en el DST), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura I).

La incidencia de RA antes del 5to. día del postoperatorio fue de 44% para el grupo DST y 42.8% para el NT.

Al primer mes del postoperatorio hubo diferencia significativa en la cifra de creatinina plasmática (NT 2.07 ± 0.68 vs DST 1.03 ± 0.03), con un valor de $p = 0.001$, pero esta diferencia no se mantuvo al año del implante.

La sobrevida de los pacientes (100% al mes y 90% al año) no fue distinta entre ambos grupos, pero sí lo fue la sobrevida de los injertos: NT 62.5%, 37,5% y 37,5% al mes, seis meses y un año respectivamente, siendo DST 100%, 83% y 83% a iguales intervalos (Figuras II y III).

DISCUSION

Salvatierra y col⁽¹⁰⁾ reportaron en 1980 una mejor sobrevida de los injertos renales en receptores con un haplotipo de histocompatibilidad y elevados I.E. en el CLM que habían sido transfundidos previamente con sangre fresca de su donante de riñón. La evolución de los implantes se asemejaba a la de los HLA idénticos, pero presentaba el inconveniente de un porcentaje elevado (30%) de sensibilización que excluía a estos pacientes de recibir un transplante de su donante de sangre.

Posteriormente, en 1982, Light y col⁽⁶⁾, al igual que Whelchel y col⁽¹²⁾ publicaron la observación de que cuando se transfundía sangre almacenada, la sobrevida de los implantes era igualmente buena, con el beneficio de una menor incidencia de sensibilización en el orden de un 10%. La explicación de este hallazgo se atribuyó a la rápida pérdida con el almacenaje de la población de linfocitos T con conservación de los B, con menor capacidad sensibilizante pero capaces aún de alterar la respuesta inmune del receptor poniendo en marcha mecanismos supresores aún no bien conocidos⁽⁶⁾.

En ese mismo año, Anderson y col⁽¹⁾ y en 1983 Glass y col⁽⁴⁾ publicaron resultados similares a los enunciados previamente, usando protocolos de

transfusiones específicas de donante asociadas a inmunosupresión con AZT, con índices de sensibilización del 11% y sobrevida del injerto al año, superior al 90%.

Autores como Casadei⁽²⁾ y col pusieron en duda que los mejores resultados obtenidos en pacientes con transfusiones específicas fuera debida a este hecho ya que en general los enfermos habían sido tranfundidos también con sangre de banco, afirmando que no era posible diferenciar el efecto beneficioso de una maniobra del de la otra. En nuestro grupo de pacientes, al no haber diferencia significativa en el número de transfusiones de sangre de banco recibida entre ambos grupos, parece que los mejores resultados pueden ser atribuidos al protocolo DST.

Por otra parte, inicialmente, los grupos de investigación incluyeron en los protocolos DST sólo a los pacientes que presentaban una respuesta elevada en el CLM (I.E. mayor de 4), dejando a los no reactivos con los programas clásicos. Nosotros hemos incluido en el protocolo a todos los pacientes semiidénticos sin tomar en consideración su I.E. y hemos tenido un amplio rango de valores en ambos grupos (de 1 a 26) y la mejor evolución con DST fue observable tanto para los índices bajos como para los altos.

Nuestro índice de sensibilización post transfusional (8.3%) fue similar al comunicado por otras series (12,13).

Respecto a los episodios de rechazo, no hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la frecuencia de presentación, pero es destacable la mayor incidencia de oligoanuria y de rechazos vasculares en el grupo NT, lo que quizás explique la dosis de esteroides algo más elevada para este grupo dentro del primer mes postoperatorio.

Los rechazos precoces (antes del 5º día) que han sido descritos como Característicos de los protocolos DST fueron observados con igual frecuencia en ambos grupos.

En lo referente a la sobrevida de pacientes e injertos, no hubo diferencias destacables en los primeros, pero sí en los segundos con porcentajes al año del transplante que ascendieron de 37,5% a 83%, cifra seguramente superable en los próximos años, pues si bien la mejoría es notable, aún no estamos en los valores reportados de más del 90% al año.

Un beneficio adicional de este programa se refiere a la menor posibilidad de transmisión de hepatitis sérica ya que el donante de sangre ha sido sometido previamente a exámenes exhaustivos.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados, aunque en una serie pequeña, parecen confirmar una vez más la notable mejoría alcanzada en la sobrevida de los injertos renales de donante vivo semiidéntico. Luego de la introducción de las transfusiones específicas de donante. Esto abre nuevas perspectivas en lo que respecta a los trasplantes de donante vivo

con menos de un haplotipo de histocompatibilidad, como así también a los de donante vivo no relacionado (esposos y padres/hijos adoptivos), circunstancia especialmente relevante en nuestro medio en donde hay escasa disponibilidad de donantes cadavéricos.

HOSPITAL PRIVADO DE CORDOBA**TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRANSPLANTE RENAL HAPLOIDENTICO****Tabla I****POBLACION EN ESTUDIO**

	Con DST	Sin DST	Totales	
Nº de casos	12	8	20	
Sexo F/M	4/8	4/4	8/12	
Edad \bar{X} y	24.9	17.8	22.1	*
Rango, años	(6-44)	(5-32)	(5-44)	*
Tiempo \bar{X} en	12.5	17.3	14.4	*
HD, meses				
Trans \bar{X} /pte	7.4	6.1	6.9	*
y Rango	(1-29)	(3-12)	(1-29)	*
I.E. \bar{X} y	5.5	5	5.3	*
Rango	(1.26-22.1)	(1-26)	(1-26)	*

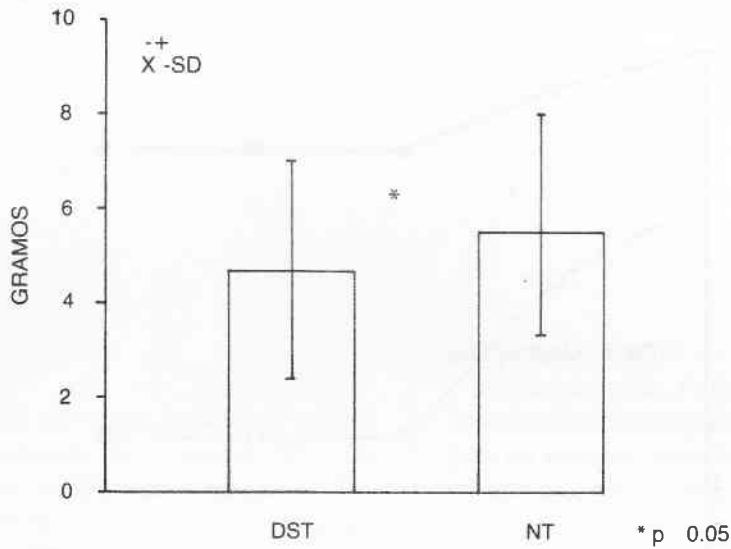
(*) Diferencia no significativa ($p > 0,05$).

HOSPITAL PRIVADO DE CORDOBA**TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRASPLANTE RENAL HAPLOIDENTICO****Tabla II****EVOLUCION CLINICA POSTRANSPLANTE**

Grupo	Nº de Rechazos Agudos	Rechazos Precoces	Oligúricos	Vasc/Cel
NT n:8	10/7	3/10	6/10	4/6
DST n:12	12/9	4/12	4/12	0/12

HOSPITAL PRIVADO DE CORDOBA

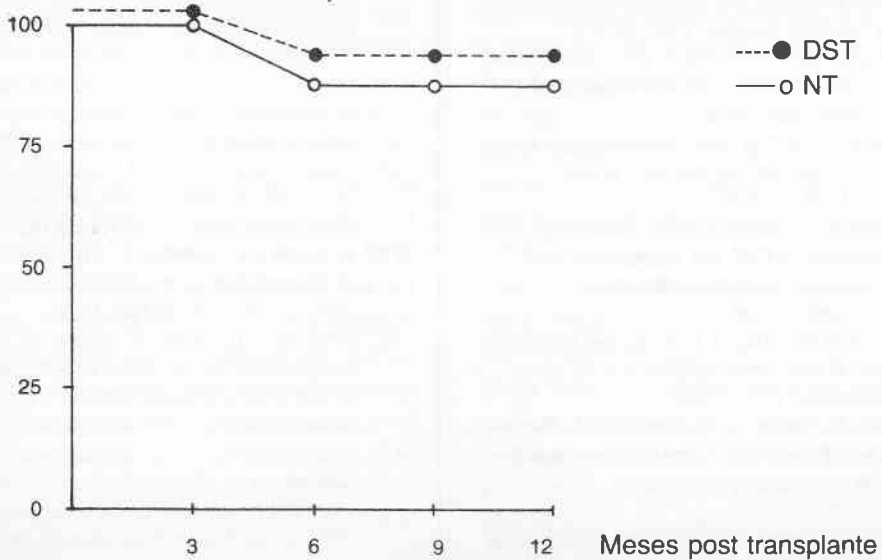
**Figura I - TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRANSPLANTE RENAL HAPLOIDENTICO
DOSIS ACUMULADA DE ESTEROIDES AL MES DEL TRANSPLANTE**



HOSPITAL PRIVADO DE CORDOBA

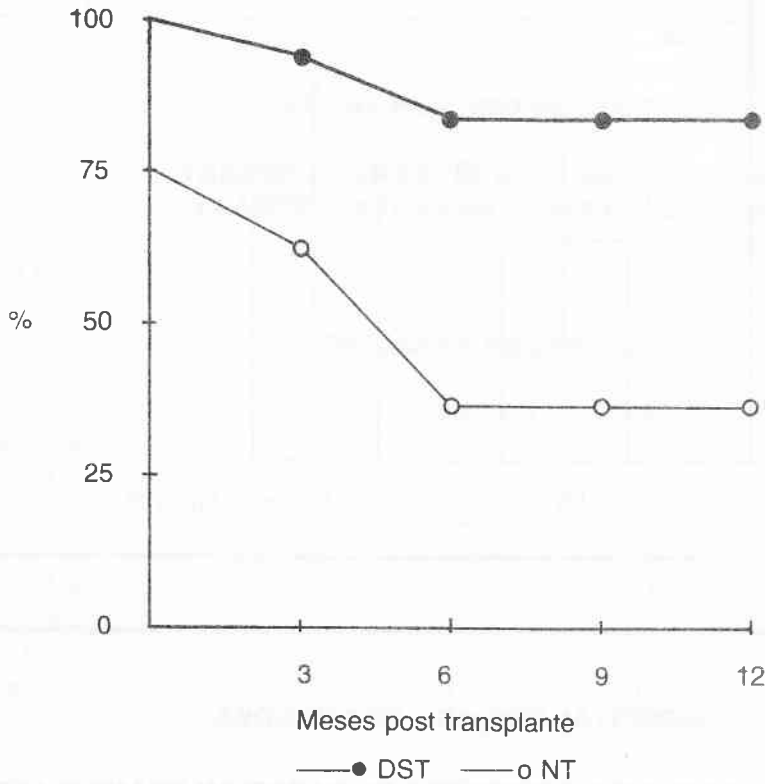
Figura II - TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRANSPLANTE RENAL HAPLOIDENTICO

SOBREVIDA ACTUARIAL DE PACIENTES



HOSPITAL PRIVADO DE CORDOBA

Figura III - TRANSFUSION ESPECIFICA DE DADOR EN TRANSPLANTE RENAL HAPLOIDENTICO SOBREVIDA ACTUARIAL DE INJERTOS



BIBLIOGRAFIA

- 1) Anderson C.B., Sicard A.G., Ethredge E.E. Pre-treatment of renal allograft recipients with azathioprine and donor-specific blood products. *Surgery* 1982; 92:315.
- 2) Casadei D., Cabariere R., Leanza H. y col. Abstract del III Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Transplantes. Montevideo, 1985.
- 3) Fabre, J.W. Morris P.J. The effect of donor strain blood pre-treatment on renal allograft rejection in rats. *Transplantation* 1972; 14:608.
- 4) Glass N.R. Miller D.T., Sollinger H.W., Belzer E.O. Comparative analysis of DST and Imuran plus-DST protocols for live donor renal transplantation. *Transplantation* 1983; 36:636.
- 5) Halasz N.A., Orloff M.J. Hirose F. Increased survival of renal homograft in dogs after injection of graft donor blood. *Transplantation* 1964;2: 453.
- 6) Light J.A., Metz S., Oddenino K., Strong D.M., Simonis T., Biggers J.A. y Fernández Bueno C. Donor-specific transfusion with diminished sensitization. *Transplantation* 1982; 34:352.
- 7) Lison L. Estadística aplicada a la biología experimental Eudeba, Bs. As. 1976.
- 8) Mendez R., Mendez R.G. Iwaki Y.I., Kinukawa T., Bogaard T.P., Self Ba and Terasaki P.I. Improved allograft survival in mon-identical living related donor transplant using donor-specific blood transfusions. *The Journal of Urology* 1985; 133:383.
- 9) Merrell M., Schulman L.E. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J. Chronic Dis* 1955; 1:12.
- 10) Salvatierra O., Vicenti F. Amend W et al. Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation. *Ann Surg* 1980; 192:543.
- 11) Terasaki P.I., Bernoco D., Park M.S., Ozturk G. e Iwaki Y. Microdotlet testing for HLA-A-B-C and antigens. *Amer J. Clin Path* 69:103, 1978.
- 12) Whelchel J.D., Shaw J.F., Curtis J.J. et al. Effect of pretransplant stored donor-specific blood transfusions on early renal allograft survival in one-haplotype living related transplants. *Transplantation* 1982; 34:326.
- 13) Whelchel J.D., Curtis J.J., Barger B.O., Luke R.G., Diethelm A.G. The effect of pretransplant stored donor-specific blood transfusion on renal allograft survival in one-haplotype living-related transplant recipients. *Transplantation* 1984; 38:654.