

## Trasplante renal de donante vivo emparentado. Estudio comparativo de los receptores de un riñón HLA idéntico y haploideéntico

F. OPPENHEIMER, J. ANDREU, A. CARALPS, A. BRULLES, R. SOLA, M. J. RICART, J. VILARDELL y J. M. GIL VERNET.

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico. Barcelona.

(Recibido, 11 de febrero de 1980.)

### INTRODUCCION

Entre abril de 1972 y septiembre de 1978 se hicieron 78 trasplantes de riñón de donante vivo emparentado en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clínico de Barcelona.

Se estudian por separado los que se hicieron con riñón procedente de hermano HLA idéntico y los que se hicieron con riñón procedente de padre o hermano con dos o tres identidades HLA (haploideénticos). El objeto de esta revisión es, por una parte, evaluar los resultados de este tipo de trasplantes en nuestro centro y, por otra, ofrecer a los futuros receptores una información fidedigna de los resultados.

### MATERIAL Y METODOS

El grupo de receptores de riñón de hermano HLA idéntico está compuesto por 35 pacientes (24 varones y 11 hembras), con edades comprendidas entre 19 y 50 años, siendo la media de edad 31,6 años (grupo 1).

El grupo 2 lo forman 43 pacientes que recibieron el riñón de padre o hermano (sólo 3 casos) haploideéntico (40 eran semiideénticos y los tres restantes tenían tres identidades HLA). En este grupo, 28 son varones y 15 hembras. Las edades oscilan entre 7 y 38 años (media de 22,2 años).

Antes del trasplante, donante y receptor fueron sometidos a un estudio protocolizado que comprende exámenes generales, pruebas de despistaje de enfermedades sistémicas o metabólicas y de anomalías urológicas o vasculares.

El tratamiento inmunosupresor, a partir del primer día del trasplante, comprendió azatioprina, 2 a 2,5 mg. por kilo y día, y prednisona, a dosis inferiores a 1/4 de mg. por kilo y día. Doce pacientes recibieron además pequeñas dosis de ciclofosfamida, que oscilaron entre 0,7 y 1 mg. por kilo y día.

Al diagnosticarse la intolerancia se administraron 5 mg. por kilo de peso de prednisona, descendiendo la dosis paulatinamente hasta alcanzar el miligramo por kilo de peso al cabo de un mes de iniciado el tratamiento. Algunos pacientes recibieron además prednisona endovenosa, 1 g diario durante 3 días consecutivos.

Las curvas de supervivencia actuarial se han calculado de acuerdo con el método de MERREL y SHULMAN<sup>1</sup>. Los tests estadísticos se basan en la prueba de  $\chi^2$  cuadrado y comparación de varianzas<sup>2</sup>, considerando que las diferencias son estadísticamente significativas cuando la *p* es inferior a 0,05.

### RESULTADOS

Del total de 78 enfermos, 70 (89,74 %) sobreviven en la actualidad. Tres de los fallecidos pertenecen al grupo 1 y los otros cinco al grupo 2.

En el grupo 1, dos pacientes fallecieron por complicaciones urémicas una vez perdida la función renal del injerto y el otro paciente falleció por reticulosis medular histiocitaria (enfermedad de Robb-Smith<sup>3</sup>).

En el grupo 2, dos enfermos fallecieron por complicaciones urémicas, dos por hemorragia masiva (una digestiva y la otra por dehiscencia de sutura arterial tras infección de la zona) y un quinto enfermo falleció por neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Como vemos en la figura 1, la supervivencia actuarial del paciente en ambos grupos es prácticamente idéntica a partir de los 4 años de evolución, siendo del 86 y 84 %, respectivamente. La mayor diferencia que se observa en años anteriores no es estadísticamente significativa.

En el grupo 1, los dos únicos enfermos que perdieron el riñón fue por intolerancia.

En el grupo 2, ocho pacientes (18,6 %) perdieron el injerto por intolerancia y otros dos (4,65 %) por dehiscencia de sutura arterial.

En la figura 2 observamos la supervivencia actual del riñón. La diferencia que se observa no tiene valor estadísticamente significativo para ninguno de los años, siendo a partir de los 4 años estable en ambos grupos en un porcentaje del 86,7 y 73,1, respectivamente.

Hemos tomado el nivel medio de creatinina en plasma como dato expresivo del funcionamiento renal (cuadro 1). En ambos grupos el nivel medio de creatinina plasmática es muy aceptable, aunque es significativamente mejor (*p* < 0,05) en el grupo 1.

El 64 % de los pacientes del grupo 1 y el 100 % de los del grupo 2 sufrieron uno o más episodios de intolerancia. El coeficiente de tratamientos de intolerancia, es decir, el número total de tratamientos en relación al número de pacientes de cada grupo es de 0,8 en el grupo 1 y de 1,8 en el grupo 2; esta diferencia es estadísticamente significativa.

Las complicaciones más frecuentes en ambos grupos

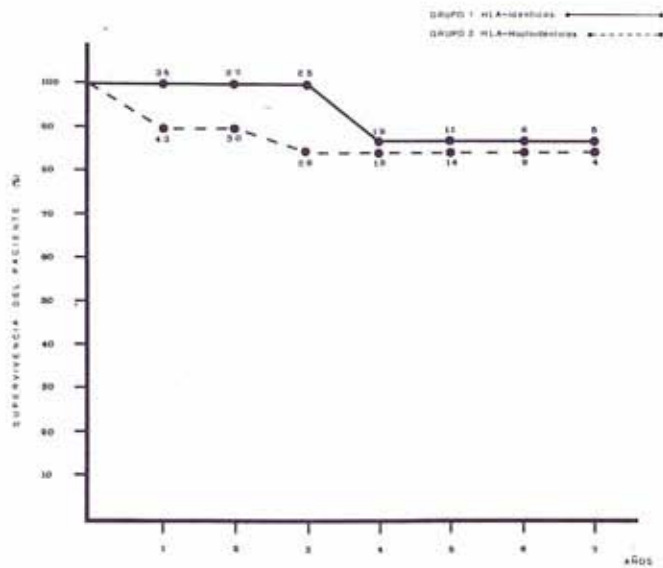


Figura 1

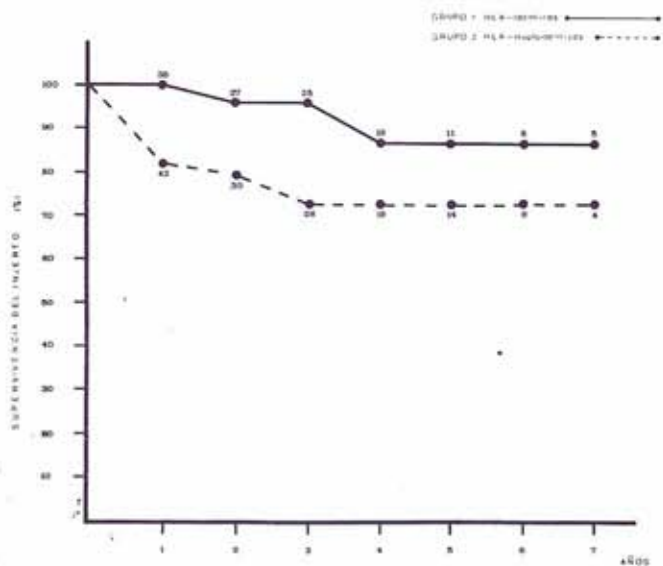


Figura 2

CUADRO 1

	NIVEL MEDIO ANUAL DE CREATININA PLASMÁTICA		
	HLA idénticos	HLA haploidénticos	cos
6 meses	1,14 ± 0,26	1,35 ± 0,40	p < 0,05
1 año	1,18 ± 0,18	1,59 ± 0,53	p < 0,05
2 años	1,14 ± 0,21	1,66 ± 0,48	p < 0,05
3 años	1,15 ± 0,24	1,59 ± 0,35	p < 0,05
4 años	1,21 ± 0,21	1,53 ± 0,75	p < 0,05

fueron las infecciones urinarias, que se detectaron en el 54,5 % de los pacientes del grupo 1 y en el 73,6 % del grupo 2, siendo la diferencia estadísticamente significativa. La aparición de infección urinaria está relacionada también en nuestra experiencia con el fracaso renal que precisa hemodiálisis temporal después del trasplante y con el tipo de anastomosis urinaria, siendo más frecuente cuando se hace la anastomosis ureterovesical que

cuando se hace la pielopiélica<sup>4</sup>. Otras complicaciones urológicas se reseñan en el cuadro 2.

Las complicaciones hepáticas aparecieron en la cuarta parte del total de enfermos: nueve casos (25,7 %) en el grupo 1 y diez (23,2 %) en el grupo 2, no habiendo diferencias estadísticamente significativas. Los tipos de hepatopatía que hemos observado se detallan en el cuadro 3, clasificándolas teniendo en cuenta si se trata de hepatopatías «de novo» o de la evolución postrasplante de una hepatopatía anterior.

Las complicaciones pulmonares (cuadro 4) aparecieron en el 8,5 % de los enfermos del grupo 1 y en el 11,6 % de los del grupo 2, no habiendo diferencias estadísticamente significativas.

Otras complicaciones, menos frecuentes, se detallan en el cuadro 5.

CUADRO 2

COMPLICACIONES UROLÓGICAS

HLA idénticos

Orquiepididimitis aguda	1
Litiasis urinaria	4

HLA haploidénticos

Absceso en neocelda renal	2
Dehiscencia de sutura y fistula	2
Litiasis urinaria	1

CUADRO 3

HEPATOPATIAS

	HLA idént.	HLA haploíd.
Hepatitis viral aguda postrasplante	2	0
Hepatitis crónica postrasplante	5	6
Hepatitis crónica pretrasplante que persiste	2	1
Portadores sanos de HBsAg	1	1
Episodios de colostasis aguda	1	2

CUADRO 4

COMPLICACIONES PULMONARES

HLA idénticos

Neumonía bacteriana	1
Embolismo pulmonar	1
Tuberculosis pulmonar	1

HLA haploidénticos

Neumonía bacteriana	4
Neumonía atípica primaria	1

CUADRO 5

OTRAS COMPLICACIONES

Diabetes esteroidea	3
Linfocele	2
Aplasia gonadal	1
Forunculosis	1
Caida de cabello	2
Reticulosis medular histiocitaria	1

## DISCUSION

De lo anteriormente expuesto se deduce que los receptores de un riñón procedente de un hermano HLA idéntico (grupo 1) tienen menos episodios de intolerancia, mantienen un funcionalismo renal mejor y requieren dosis inferiores de corticoides que los receptores de un riñón procedente de un donante emparentado haploideéntico (grupo 2).

El análisis de las causas de muerte revela que todas ellas, excepto la neoplásica, son evitables en la actualidad. Así no hemos observado hemorragias digestivas desde que hacemos una fibrogastroscoopia sistemática previa al trasplante, indicando la vagotomía con piloroplastia en aquellos pacientes con evidencia o antecedente de úlcera péptica; la hemorragia por dehiscencia de sutura arterial se puede evitar con una cuidadosa técnica quirúrgica que a su vez prevenga la aparición de infección local; por último, el paciente que falleció por neumonía estuvo sometido a un tratamiento inmunosupresor intenso y repetido, que según nuestras pautas actuales no hubiera recibido.

La supervivencia de los pacientes es alta en ambos grupos y nuestra experiencia confirma que los receptores de un riñón HLA idéntico tienen una mayor supervivencia del injerto que los receptores de un riñón haploideéntico<sup>5-8</sup> aunque las diferencias no son estadísticamente significativas en nuestro estudio. El funcionalismo renal del primer grupo, en cambio, es mejor que el del segundo de una forma estadísticamente significativa.

Por otra parte, no observamos la tendencia a un progresivo y constante descenso anual en la supervivencia del injerto después del segundo año, como muestran las estadísticas de otros grupos<sup>9</sup>. Tal vez en este último aspecto resida la explicación de nuestros mejores resultados en el grupo de receptores haploideénticos en comparación con las estadísticas antedichas. Debemos reconocer, sin embargo, que nuestra casuística es muy inferior a la que expone TERASAKI y que sólo incluimos los trasplantes efectuados en los últimos 7 años.

En conclusión, el trasplante de riñón procedente de un donante emparentado HLA idéntico ofrece unos resultados excelentes y, a su vez, el trasplante procedente de un donante vivo emparentado HLA haploideéntico es también una buena forma de tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal.

## RESUMEN

Se revisan 78 casos de trasplante renal de donante vivo emparentado hechos entre 1972 y 1978, que se dividen en dos grupos: uno de 35 trasplantes de donante hermano HLA idéntico y otro de 45 trasplantes de donante emparentado haploideéntico. Comparando la evolución de ambos grupos resulta que no hay diferencias significativas en el cuarto año ni en la incidencia global de complicaciones, pero sí la hay en el cociente número de tratamientos/número de injertos, en la creatinina plasmática y en la frecuencia de infecciones urinarias.

## ADENDUM

Desde abril de 1972 hasta el momento de recepción de las pruebas de este trabajo se han realizado en nuestro Servicio 99 trasplantes de riñón de donante vivo emparentado. De ellos, 47 pertenecen al grupo 1 (HLA idénticos) y 52 al grupo 2 (HLA haploideénticos).

La supervivencia actuarial del paciente a los 4 años de evolución per-

manece estable en ambos grupos (87 y 85 %, respectivamente, no siendo la diferencia estadísticamente significativa).

La supervivencia actuarial del injerto en el cuarto año de evolución es ahora del 91 % en el grupo 1 y 68 % en el grupo 2, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## BIBLIOGRAFIA

- MERRELL, M., y SHULMAN, L. E.—Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus.—*J. Chron. Dis.*, 1, 12, 1955.
- SCHWARTZ, D.; FLAMANT, R., y LELLOUCH, J.—L'essai thérapeutique chez l'homme.—*Flammarion*, París, 222, 225, 1970.
- HERNANDEZ-NIETO, L.; BOMBI, J. A.; CARALPS, A., y ARNALDE, J. M.—Histiocytic medullary reticulosis (Robb-Smith's disease) in renal-transplant patient.—*Lancet*, 1, 17, 1979.
- BRULLES, A.; LLOVERAS, J.; CARALPS, A.; ANDREU, J.; MASRAMON, J., y GIL-VERNET, J. M.—Infecciones urinarias después del trasplante renal.—*Rev. Clin. Esp.*, 152, 17, 1979.
- CHEIG, J. S.; CHAMI, J.; STENZEL, K. H.; RIGGIO, R. R.; SAAL, S.; MOURADIAN, J. A.; FOTINO, M.; STUBENBORD, W. T., y RUBIN, A. L.—Renal transplantation between HLA identical siblings. Comparison with transplants from HLA semi-identical related donors.—*New Engl. J.*, 296, 1030, 1977.
- SOMMER, B. G.; SUTHERLAND, D. E. R.; SIMMONS, R. L.; HOWARD, R. J., y NAJARIAN, J. S.—Prognosis after renal transplantation: cumulative influence of combined risk factors.—*Transplantation*, 27, 4, 1979.
- GELIN, L. E.; BRYNGER, H.; BLOHME, I.; CLAES, G.; EWALD, J., y SANDBERG, L.—Renal transplantation with kidneys from living donors.—*Scand. J. Urol. Neph. Suppl.*, 38, 51, 1977.
- DIETHELM, A. G.; STERLING, W. A.; ALDRETE, J. S.; SHAW, J. F., y MORGAN, J. McN.—Retrospective analysis of 100 consecutive patients undergoing related living donor renal transplantation.—*Ann. Surg.*, 183, 502, 1976.
- OPELZ, G.; MICKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.—Calculations on long-term graft and patient survival in human kidney transplantation.—*Transpl. Proc.*, 9, 27, 1977.

## SUMMARY

Seventy eight cases of renal transplantations from alive relative donor performed between 1972 and 1978 are reviewed. There were two groups: one of 35 cases of transplantations from sibling HLA identical donor and other of 45 transplantations from haploidentical relative donor. In comparing the evolution of both groups there were no significant differences at the fourth year in the overall incidence of complications but there were in the ratio number of treatments, number of grafts, plasma creatinine and frequency of urinary infections.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verf. berichten über 78 Fälle einer renalen Transplantation von einem verwandten lebenden Spender, die in den Jahren 1972 bis 1978 vorgenommen wurden und in zwei Gruppen aufgeteilt werden: eine Gruppe von 35 Transplantationen von einem identischen HLA Bruder-spender, und eine zweite Gruppe von 45 Transplantationen von einem haploidentischen verwandten Spender. Bei einem Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass im vierten Jahre keine bedeutsamen Unterschiede vorhanden waren, auch nicht hinsichtlich des globalen Auftretens von Komplikationen. Dagegen zeigten sich solche Unterschiede bei dem Quotienten No. der Behandlungen/No. der Verpflanzungen, bei dem Plasma-Kreatinin und bei der Häufigkeit von Harninfektionen.

## RÉSUMÉ

On révisé 78 cas de transplantation rénale «parent-donateur» vivant réalisées entre 1972 et 1978, qui se divisent en deux groupes: un de 35 transplantations de frère donateur HLA identique et un autre de 45 transplantations de donateur parent haplo-identique. En comparant l'évolution des deux groupes il résulte qu'il n'y a pas de différences significatives dans la quatrième année ni dans l'incidence globale de complications, mais si dans le quotient nombre de traitement/nombre de greffes, dans la créatinine plasmatique et dans la fréquence d'infections urinaires.