

# *Protocolo transfusional en el trasplante renal, ¿beneficio o perjuicio? Experiencia de un solo centro a lo largo de diez años*

J. C. Ruiz, A. López, J. M. Pastor\*, J. A. Zubimendi, E. Canga, J. G. Cotorruelo, E. de Bonis, A. L. M. de Francisco y M. Arias

Servicio de Nefrología y \* Laboratorio de Histocompatibilidad (Banco de Sangre). Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

## RESUMEN

*Se analizan los pacientes en lista de espera de trasplante renal del Hospital Valdecilla, que dependían del mismo centro para la diálisis, que han recibido un protocolo transfusional (PTF) pretrasplante renal desde el 1 de enero de 1980 al 31 de diciembre de 1989.*

*Ciento sesenta y tres enfermos recibieron cinco transfusiones o más, con seguimiento de los anticuerpos anti-HLA, a los quince y a los treinta días de la transfusión, y siempre cada dos meses.*

*Tras la aplicación del PTF se observó una sensibilización global del 27,5 % de los pacientes, aunque sólo el 5,5 % de ellos desarrollaron una reactividad frente al panel superior al 50 %. En 14 casos se pudo demostrar la especificidad antigénica del anticuerpo desarrollado. Existió una diferencia significativa varones/hembras (sensibilización 17,4 % versus 42,6 %,  $p < 0,01$ ). Desarrollaron con mayor frecuencia anticuerpos los pacientes en HD (26,6 %) que en DPCA (11,1 %) sin significación estadística.*

*Los pacientes sensibilizados esperaron una media de 32,5 meses hasta el trasplante, mientras que en los que no lo estaban este período fue de 19,9 meses ( $p < 0,05$ ).*

*El nivel de anticuerpos no influyó en la supervivencia del injerto. Por el contrario, en nuestra experiencia, se sigue observando a lo largo de los años una mejoría en los resultados, en relación con el número de transfusiones, que no parece depender de la mejoría histórica de ellos y que se mantiene tras la introducción de la ciclosporina. La inexistencia, por definición, de pacientes con cero transfusiones imposibilita análisis estadístico adecuado.*

**Palabras clave:** *Transfusiones sanguíneas. Trasplante renal. Anticuerpos anti-HLA.*

## TRANSFUSION PROTOCOL IN KIDNEY TRANSPLANTATION. BENEFIT OR DAMAGE? A TEN YEARS EXPERIENCE IN A SINGLE CENTER

### SUMMARY

We studied patients from Valdecilla Hospital Dialysis Unit who were included in a waiting list for cadaveric renal transplantation. They received blood transfusions before kidney transplantation following an accepted protocol (TP) from January 1st 1980 to December 31th 1989.

163 patients received five or more blood units. HLA antibodies were studied 15 and 30 days after transfusions and every two month thereafter.

After starting TP, we observed a global sensitization of 27,5 % of the patients, although only 5,5 % developed a reactivity against pannel over 50 %. In fourteen cases we found specific HLA antibodies. There was a significant difference among male and female (sensitization 17,4 % versus 42,6 %,  $p < 0,01$ ).

Patients under haemodialysis treatment developed more frequently antibodies (26,6 %) than those under CAPD (11,1 %) but the difference was not significant.

The mean time in the waiting list before transplantation was 32,5 months for sensitized and 19,9 months for non sensitized patients ( $p < 0,05$ ).

The presence of HLA antibodies did not influenced the final graft outcome, but the number of hypersensitized patients was very small. On the contrary, in our experience, an improvement in kidney survival related to blood transfusions still persisted even after the introduction of Ciclosporine. The absence of patients without blood transfusions did not allow to perform an adequate statistical study regarding this subject.

Key words: **Blood transfusions. Kidney transplantation. Anti-HLA antibodies.**

### Introducción

Desde que en 1973 Opelz y cols.<sup>1</sup> señalaron por primera vez el efecto beneficioso que ejercían las transfusiones sanguíneas pretrasplante sobre la supervivencia del injerto en el trasplante renal, han sido muchas las publicaciones al respecto<sup>2-6</sup>, siendo uno de los temas en medicina en los que mayor unanimidad ha existido durante más de diez años, considerándose que el beneficio obtenido (aumento de la supervivencia un 15-20 % al año) superaba claramente a los riesgos de las transfusiones en estos pacientes (transmisión de infecciones, inhibición de la eritropoyesis, riesgo de hemosiderosis y sobre todo la sensibilización anti-HLA).

Por otra parte, este hallazgo estadístico tenía el soporte de la confirmación experimental<sup>7</sup>, aunque su fundamento final no fuera conocido, lo que parecía apoyar más su aplicación práctica.

Cuando este tema parecía zanjado, el mismo Opelz volvió a sembrar la duda en el Congreso Internacional de la Sociedad de Trasplantes de Helsinki de 1986<sup>8</sup> al afirmar que había observado un cambio en los dos-tres últimos años, de forma que no encontraba ya diferencias entre pacientes transfundidos y no transfundidos, como consecuencia de un aumento en la supervivencia del segundo grupo, y que este cambio no parecía estar en relación con la inmunosupresión utilizada.

Desde entonces hasta la actualidad han sido varias las publicaciones con resultados similares<sup>9-13</sup>, aceptándose que es posible que haya desaparecido el efecto transfusional englobado en una mejoría general de los resultados, pero considerando algunos centros que es demasiado pronto para cambiar unos esquemas de trabajo que están dando buenos resultados<sup>14</sup>. Otra aproximación al tema es la de Terasaki y cols.<sup>15, 16</sup>, que relacionan las transfusiones previas al trasplante con el número de identidades HLA, de forma que con baja compatibilidad inmunológica sigue existiendo un efecto transfusional significativo, no así cuando la misma es alta.

Uno de los problemas que más ha preocupado con respecto a las transfusiones pretrasplante es el de la sensibilización del receptor contra determinantes antigénicos del sistema HLA de los donantes de la sangre transfundida<sup>17</sup>, que dificulta la obtención de un injerto con prueba cruzada negativa, aumentando el tiempo de espera hasta el trasplante o incluso llegando a hacerlo prácticamente imposible en los pacientes altamente sensibilizados. Asimismo, que el grado de sensibilización puede influir negativamente en la supervivencia del injerto, aunque hay trabajos que muestran una mejoría en este sentido, probablemente por la mayor compatibilidad inmunológica obligada<sup>18-20</sup>.

La asociación de otras causas de sensibilización, como embarazos o trasplantes previos fracasados,

puede potenciar la respuesta de anticuerpos tras transfusiones sanguíneas.

En enero de 1980 se puso en marcha, en el Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, un protocolo transfusional (PTF) de condicionamiento de todos los pacientes en lista de espera de trasplante renal, que se ha mantenido vigente hasta la actualidad. Diez años después se valoran los resultados, beneficiosos y perjudiciales, de dicho protocolo.

## Material y métodos

1. *Pacientes:* Se analizan los pacientes en lista de espera de trasplante renal de Cantabria, dependientes del Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, que han recibido un PTF desde el comienzo del mismo, el 1 de enero de 1980, hasta el 12 de diciembre de 1989. Se estudian 163 pacientes, de los que se dispone de información detallada a lo largo del período, respecto al PTF y al seguimiento de anticuerpos. En este grupo se realizan 98 primeros trasplantes, 13 segundos y dos terceros. La edad media del grupo es de 47,4 años, con un rango entre diecisiete y setenta. Un 60 % son varones y un 40 % hembras. Por grupos sanguíneos se distribuyen de la siguiente forma: 1) A, 42 %; 2) B, 8 %; 3) 0,47 %, y 4) AB, 3 %. Según la etiología de la IRC, se dividen en: 1) glomerulonefritis, 31 %; 2) secundaria, 26 %; 3) no filiada, 16 %; 4) intersticial, 14 %, y 5) congénita, 13 %.

2. *Detección de anticuerpos:* Se realiza un seguimiento del nivel de anticuerpos anti-HLA en suero del paciente, enfrentando el mismo a un panel de 20 células (linfocitos), según la técnica de microlinfocitotoxicidad de Terasaki, expresando los resultados en porcentaje de células muertas del panel, sintetizándose en: a) 0 % (0); b) 1-25 % (+); c) 26-50 % (++) ; d) 51-75 % (+++) , y e) 76-100 % (++++).

3. *Protocolo transfusional:* En el Hospital Nacional Marqués de Valdecilla se utiliza desde enero de 1980 el siguiente PTF en los pacientes en lista de espera de trasplante renal: 1) Enfermos que han recibido previamente menos de tres transfusiones; si tienen un nivel de anticuerpos anti-HLA entre el 0 y el 25 % se ponen cinco transfusiones con una periodicidad aproximada de una al mes y posteriormente una cada seis meses como recuerdo hasta el trasplante; si tienen una reactividad mayor al 25 % se ponen únicamente de una a tres transfusiones para valorar la respuesta inmunológica del enfermo. 2) Enfermos que han recibido tres o más transfusiones; si tienen una reactividad menor al 25 % se ponen tres transfusiones (suspendiéndolas si ésta sobrepasa el 25 %); si la reactividad es mayor al 25 %, no se transfunden.

Siempre tras cada transfusión se realiza una determinación de anticuerpos anti-HLA a los quince y treinta días, así como periódicamente, de forma bimensual, haya o no transfusiones.

En aquellos pacientes en los que se realizan transfusiones no programadas dentro del protocolo por indicación clínica se realiza de la misma forma el seguimiento de anticuerpos.

4. *Sistemática del estudio:* En primer lugar se valora la frecuencia global de sensibilización con el protocolo transfusional, así como la frecuencia y grado de sensibilización tras cada transfusión por separado. Se considera que un paciente se ha sensibilizado con el PTF cuando aparecen anticuerpos anti-HLA en un porcentaje mayor al 25 % en una ocasión o entre el 1 y el 25 % en más de una. Asimismo se correlaciona la sensibilización con las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de embarazos, etiología de la IRC y tipo de diálisis.

En segundo lugar se correlaciona el tiempo de espera hasta el trasplante renal con el grado de sensibilización por el PTF.

En tercer lugar se estudia la supervivencia de los primeros trasplantes, en relación con el PTF, con el grado de sensibilización previa al trasplante, con el tipo de inmunosupresión utilizado y con el año de realización del trasplante.

Por último se estudia la frecuencia de sensibilización tras el fracaso del injerto en aquellos casos en que se produjo.

5. *Análisis estadístico:* Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa de bioestadística Sigma, así como todo el soporte informático de la organización Norte Trasplante.

## Resultados

Cuando se realizó un estudio de anticuerpos frente a panel (PRA) previo al protocolo transfusional se observó que un 7 % de los pacientes estaba sensibilizado, siempre con un nivel inferior al 25 %, por lo que se incluyeron en el mismo.

Tras la aplicación del PTF se encontró una frecuencia global de sensibilización del 27,5 % de los pacientes estudiados. En cuanto al grado de sensibilización tras el protocolo, se observó que sólo el 5,5 % del total de pacientes presenta un nivel de reactividad contra el panel mayor del 50 % en algún momento del protocolo, estando la mayoría de los pacientes sensibilizados entre el 1 y el 50 % de reactividad máxima (fig. 1).

Tras la primera transfusión se observa un porcentaje de sensibilización del 20 %, que aumenta al 23,5 % tras la quinta (tabla I).

En 14 de los pacientes que se sensibilizaron se pudo confirmar que la misma era específica de algún determinante antigénico del sistema HLA, en 11 casos contra un único determinante, en dos casos contra dos y en uno contra tres determinantes antigénicos (grupos de reacción cruzada) (tabla II).

Existió una diferencia significativa en el grado de

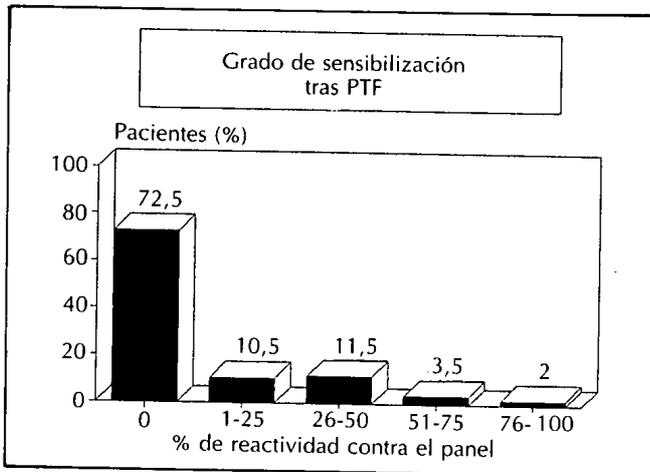


Fig. 1.—Grado de sensibilización tras el protocolo transfusional.

sensibilización según el sexo ( $p < 0,01$ ), siendo la misma en varones del 17,4 % y en mujeres del 42,6 %. Asimismo se encontró una mayor incidencia de sensibilización en mujeres con embarazos previos al comienzo del protocolo con respecto a las nuligestas; sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

En los pacientes en hemodiálisis ( $n = 124$ ) la sensibilización global (26,6 %) fue superior a los de DPCA (11,1 %;  $n = 9$ ). Por el contrario, en los pacientes que se dializaron alternativamente con las dos técnicas, la misma fue del 38,9 % ( $n = 18$ ).

El grado de sensibilización en relación a la causa de la IRC osciló entre el 19,5 % para las nefropatías secundarias y el 34 % para las glomerulonefritis, sin encontrarse diferencias significativas (tabla III).

Tampoco observamos diferencias significativas con respecto a la edad.

#### Tiempo de espera hasta el trasplante renal

Al comparar el tiempo (en meses) de espera de los pacientes desde el comienzo del PTF hasta la realización del trasplante en relación con el hecho de que el paciente estuviera o no sensibilizado, sí se encontró una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ), siendo este período de 19,9 meses en los pacientes no sensibi-

lizados al final del protocolo y de 32,5 meses en los sensibilizados (tabla IV).

#### Resultados del trasplante

En las tablas V, VI y VII puede verse la supervivencia actuarial de los primeros trasplantes realizados, según nivel de anticuerpos y número de transfusiones (dadas las características del PTF no existe ningún paciente con ninguna transfusión pretrasplante) y según el año de realización del trasplante, siempre diferenciado según protocolo de inmunosupresión.

#### Efectos del trasplante fracasado

La frecuencia de sensibilización en nuestro grupo en aquellos pacientes que perdieron su primer trasplante ( $n = 27$ ; 16 varones y 11 mujeres) fue del 74 % ( $n = 20$ ); de ellos un 64,7 % no estaba sensibilizado pretrasplante, a pesar de haber recibido el PTF.

De estos pacientes que pierden el injerto, algo más del 40 % presenta en algún momento una reactividad contra el panel mayor del 50 % (fig. 2).

La frecuencia de sensibilización observada en varones fue del 68,7 %, en mujeres sin embarazos previos del 75 % y en mujeres con embarazos previos del 85,7 %. La sensibilización global en mujeres fue del 81,8 %.

#### Discusión

Pocos dogmas en medicina han sufrido cambios tan radicales de interpretación en tan poco tiempo como el tema de las transfusiones sanguíneas en el trasplante renal. Prohibidas taxativamente a finales de los sesenta por el riesgo de sensibilización, admitidas y estimuladas con base a estudios estadísticos amplios desde 1973<sup>1</sup> y discutidas de nuevo desde 1986<sup>8</sup>.

Como consecuencia, la utilización o no de protocolos transfusionales pretrasplante renal es un tema que permanece sin resolver. Los más recientes y amplios de los estudios multicéntricos de G. Opelz y

Tabla I. Grado de sensibilización tras cada transfusión

% (n)	Reactividad contra panel (PRA)				
	0 %	1-25 %	26-50 %	51-75 %	76-100 %
Pre-PTF	93 (109)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Post 1. <sup>a</sup>	80 (84)	16 (17)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Post 2. <sup>a</sup>	78,5 (76)	11,5 (11)	7 (7)	0 (0)	3 (3)
Post 3. <sup>a</sup>	85 (75)	8 (7)	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Post 4. <sup>a</sup>	81,5 (70)	15 (13)	3,5 (3)	0 (0)	0 (0)
Post 5. <sup>a</sup>	76,5 (58)	17 (13)	5 (4)	1,5 (1)	0 (0)
Post 10. <sup>a</sup>	47,5 (11)	15 (4)	4,5 (1)	4,5 (1)	4,5 (1)

**Tabla II.** Especificidades anti-HLA

	N.º de pacientes
A2	4
A9	2
A29	1
A32	1
B7	1
B27	1
B40	1
B5, B35	1
B12, B15	1
A29, B12, B21	1

**Tabla III.** Sensibilización y etiología de la IRC

	%
No filiada	28
Glomerulonefritis	34
Intersticial	20
Congénita	30
Secundaria	19,5

P. I. Terasaki presentan resultados discrepantes y la opinión de los centros es tan variada como el número de ellos, aunque pocos han presentado en nuestro país sus resultados desde que se advirtiera que el efecto transfusional positivo estaba desapareciendo<sup>9</sup>.

El haber realizado un PTF durante diez años nos permite analizar nuestra experiencia con perspectiva, pero sigue siendo imposible aplicar métodos estadísticos fiables cuando se subdivide la serie, como es típico de los estudios unicéntricos.

**Tabla IV.** Influencia de la sensibilización sobre el tiempo de espera hasta el trasplante

	Meses
Pacientes no sensibilizados	19,9
Pacientes sensibilizados	32,5

p < 0,05

**Tabla V b)** Influencia de los Ac's anti-HLA en la supervivencia actuarial del injerto en pacientes tratados con CsA

Reactividad contra panel (PRA) %	1 año % (n)	3 años % (n)
0	78 (28)	74 (18)
1-50	79 (16)	71 (12)
51-100	50 (2)	25 (1)

Ac's = Anticuerpos.

**Tabla V a)** Influencia de los Ac's anti-HLA en la supervivencia actuarial del injerto en pacientes tratados con azatioprina

Reactividad panel (PRA) %	1 año % (n)	3 años % (n)
0	67 (36)	56 (28)
1-50	72 (26)	47 (19)
51-100	67 (2)	67 (2)

Ac's = Anticuerpos.

**Tabla VI a)** Influencia de las transfusiones en la supervivencia actuarial del injerto en pacientes tratados con azatioprina

	1 año % (n)	3 años % (n)
1-5 transfusiones	55 (21)	42 (15)
6-10 transfusiones	65 (14)	53 (10)
> 10 transfusiones	92 (24)	58 (19)

A pesar de ello, hay algunos datos de interés, unos aceptados de forma generalizada y otros más controvertidos, que se pueden extraer de nuestra serie.

El grado de sensibilización observado tras un protocolo transfusional con las características del utilizado en nuestro centro es muy bajo, existiendo sólo un 5,5 % de pacientes que presentaron una reactividad mayor del 50 % de células del panel en algún momento del protocolo. Sin embargo, al igual que se ha observado en otros trabajos, el riesgo de sensibilización anti-HLA es muy alto en mujeres multíparas, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar esta política transfusional<sup>19</sup>.

Al contrario que Martin y cols., hemos observado

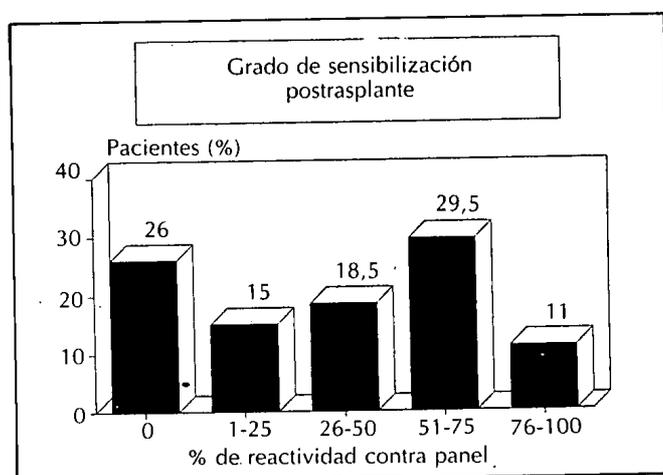


Fig. 2.—Grado de sensibilización tras el trasplante renal fracasado.

**Tabla VI b)** Influencia de las transfusiones en la supervivencia actuarial del injerto en pacientes tratados con CsA

	1 año % (n)	3 años % (n)
1-5 transfusiones	66 (19)	62 (14)
6-10 transfusiones	87 (11)	62 (5)
> 10 transfusiones	95 (6)	95 (4)

un retraso hasta la realización del trasplante en aquellos pacientes que se han sensibilizado como consecuencia de la mayor dificultad de encontrar un injerto con prueba cruzada negativa.

Cuando se analizan los resultados globales se comprueba que la gran mayoría de los pacientes sensibilizados, que lo son en bajo grado, no muestran una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia actuarial del injerto a uno y tres años, al compararlos con el grupo de pacientes que tras recibir el PTF no presentan anticuerpos (tabla V).

Por el contrario, en nuestra experiencia se sigue observando una mejoría de los resultados en relación con el número de transfusiones sin significación estadística y siempre con la imposibilidad de comparar con un grupo control de cero transfusiones (tabla IV).

La mejoría de los resultados derivada de las transfusiones recibidas parece independiente del aumento de la supervivencia derivada de la experiencia de la unidad (tabla VI). Tampoco parece influir de manera clara el hecho de utilizar ciclosporina o el protocolo terapéutico convencional con azatioprina y esteroides, ya que la mejoría de los resultados en los diferentes grupos transfusionales con ambos regímenes terapéuticos es paralelo y coincidente (tabla IV).

Es imposible analizar en nuestra serie de manera estadísticamente válida el descenso de la influencia de las transfusiones pretrasplante, como ha publicado Opelz con los datos del Collaborative Transplant Study, al que nuestro centro pertenece, al no tener un número suficiente de pacientes con cero transfusiones.

El protocolo transfusional permite reconocer rápi-

**Tabla VII.** Influencia del año de realización del tx. en la supervivencia actuarial del injerto en pacientes tratados con azatioprina

	1 año % (n)	3 años % (n)
1975-79	50 (15)	38 (11)
1980-83	68 (29)	46 (22)
1984-86	74 (42)	57 (33)

Tx = Trasplante.

damente, a la segunda o tercera transfusión, a los pacientes que son respondedores, lo que puede ser un dato importante a la hora de planificar un trasplante renal de cadáver en un paciente determinado con respecto al grado de compatibilidad HLA necesario y la intensidad de la inmunosupresión a utilizar.

Nuestros resultados apoyan de forma persistente a lo largo de los años la influencia positiva de las transfusiones con seguimiento estrecho de la respuesta de anticuerpos, en la supervivencia del trasplante renal de cadáver, incluso tras la introducción de la ciclosporina. El especial riesgo de sensibilización de las pacientes multiparas nos hace reconsiderar a este grupo especial de pacientes de cara a no incluirlos en un PTF, como ya ha sido recomendado por otros grupos.

### Bibliografía

- Opelz G, Sengar DPG, Mickey MR et al.: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-259, 1973.
- Opelz G y Terasaki PI: Enhancement of kidney graft survival by blood transfusions. *Transplant Proc* 9:121-122, 1977.
- Fuller TC, Delmonico FL, Cosimi AB, Huggins CE, King M y Russell PS: Effects of various types of RBC transfusions on HLA alloimmunization and renal allograft survival. *Transplant Proc* 9:117-119, 1977.
- Opelz G y Terasaki PI: Improvement of kidney graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med* 299:799-803, 1978.
- Vicenti F, Duca RM, Amend W, Perkins HA, Cochrum KC, Feduska NJ y Salvatierra O: Immunologic factors determining survival of cadaver-kidney transplants. *N Engl J Med* 299:793-798, 1978.
- Opelz G y Terasaki PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 29:153-158, 1980.
- Fabre JW y Morris PJ: The effect of donor strain blood pre-treatment on renal allograft rejection in rats. *Transplantation* 14:608-617, 1972.
- Opelz G: Improved kidney graft survival in nontransfused recipients. *Transplant Proc* 19:149-152, 1987.
- Ortuño J, Peláez E, Teruel JL, Orte L, Marcén R, Felipe C, Matesanz R y Quereda C: Pre-transplant transfusions in renal recipients treated with Cyclosporine: A subject of controversy. *Transplant Proc* 20, Suppl 6:70-72, 1988.
- Opelz G: Comparison of the transfusion effect in North America and Europe. *Transplant Proc* 20:1069-1070, 1988.
- Brynger H, Persson H, Flatmark A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufvesson G, Gäbel H, Weibull H, Möller E, Lundgren G y Groth CG: No effect of blood transfusions of HLA matching on renal graft success rate in recipients treated with Cyclosporine - Prednisolone or Cyclosporine - Azathioprine - Prednisolone: The Scandibavian Experience. *Transplant Proc* 20, Suppl 3:261-263, 1988.
- Kerman RH, Von Buren CT, Lewis RM y Kahan BD: Impact of blood transfusions and HLA on Cyclosporine - treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 20, Suppl 3:264-269, 1988.
- Kerman RH, Van Buren CT, Lewis RM y Kahan BD: Successful transplantation of 100 untransfused Cyclosporine-treated primary recipients of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 45:37-40, 1988.
- Time to abandon pre-transplant blood transfusions? *Lancet* i:567-568, 1988.

## PROTOCOLO TRANSFUSIONAL Y TRASPLANTE

15. Cecka JM, Cicciarelli J, Meckey MR y Terasaki PI: Blood transfusions and HLA-matching. An either/or situation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 45:81-86, 1988.
16. Cicciarelli J y Terasaki PI: DR phenotype matching and transfusion in patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 20:1082-1083, 1988.
17. Martorell J, Andreu J, Ercilla G, Arriaga F y Vives J: Sensibilización por transfusiones pretrasplante. *Inmunología* 1:126-129, 1982.
18. Salvatierra O, Perkins HA, Amend W, Feduska NJ, Duca RM, Potter DE y Cochrum KC: The influence of presensitization on graft survival rate. *Surgery* 81:146-151, 1977.
19. Martin S, Dyer PA, Manos J, Gokal R, Mallick NP, Bakran A y Johnson RWG: Effect of sensitization on primary cadaveric allograft survival following deliverate unrelated blood transfusions. *Clin Transplant* 1:300-303, 1987.
20. Opelz G: HLA antigen sensitization: a problem for graft survival. *Dial Transplant* 17:621-622, 1988.