



La barrera inmunológica en el trasplante renal de donante vivo

M. López-Hoyos y M. Arias

Servicios de Inmunología y Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

El trasplante renal de donante vivo es una práctica poco habitual en nuestro país, debido en gran parte a la elevada tasa de donación de cadáver. Sin embargo, en los últimos años se observa un estancamiento en esa tasa y se vaticinan problemas en la disposición de riñones para trasplantar en los próximos años, sobre todo para pacientes jóvenes. Por ello, la donación de vivo se presenta como una alternativa. Esta práctica parece especialmente útil en el caso de los pacientes hipersensibilizados con pruebas cruzadas positivas y en el caso de incompatibilidad ABO, situaciones en las que el tiempo de espera para trasplante se prolonga durante muchos años. El desarrollo de protocolos desensibilizantes mediante el empleo de inmunoglobulinas intravenosas a dosis elevadas y/o plasmaféresis, junto con una monitorización inmunológica con métodos más sensibles y objetivos, ha permitido trasplantar en aquellas situaciones impensables hasta hace muy pocos años. En el presente trabajo se revisan los factores inmunológicos que intervienen en el trasplante renal de vivo, con especial atención a los pacientes hipersensibilizados. Los datos existentes muestran la donación de vivo como una alternativa factible para el futuro, una vez se resuelvan todos los problemas éticos que conlleva esta práctica.

Palabras clave: **Monitorización inmunológica. Donante vivo.**

THE IMMUNOLOGICAL BARRIER IN RENAL TRANSPLANTATION FROM LIVING DONOR

SUMMARY

Living donor kidney transplantation is uncommon in our country, mostly due to the high rate of cadaveric donation. However, such a rate has been held back in recent years and it is thought that there will be great problems in organ shortage in the next years, especially for young patients. Thus, living donation seems to be an alternative. Such a practice is particularly useful in hypersensitized patients with positive crossmatch and in ABO incompatibility. In these two cases, the waiting time for kidney transplantation goes on for many years. With the development of desensitizing protocols that employ high-dose intravenous immunoglobulins and/or plasmapheresis, together with the use of more sensitive and objective assays for

Correspondencia: Manuel Arias
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
39008 Santander
E-mail: nefarm@humv.es

immunological monitoring, patients that were not candidates for kidney transplantation in the past are now being transplanted. In the present work, immunological factors that participate in living kidney transplantation are revised, with special focus on hypersensitized patients. Available data show that living donation is a feasible alternative for future, once all the ethical problems have been solved.

Key words: **Immunological monitoring. Living donor.**

INTRODUCCIÓN

Después de la experiencia acumulada durante las últimas décadas en el trasplante de riñón, existen dos grandes retos por resolver aún: una correcta y rápida respuesta a la demanda y suministro de órganos y la obtención de una tolerancia inmunológica efectiva. Son precisamente aquellos pacientes hipersensibilizados los que, además, tienen mayores dificultades para encontrar un donante adecuado. En la actualidad uno de los mayores esfuerzos de la comunidad trasplantadora va dirigido a este grupo de receptores renales¹.

IMPORTANCIA DEL SISTEMA HLA EN EL TRASPLANTE RENAL DE CADÁVER FRENTE AL DE VIVO

Los pacientes hipersensibilizados son aquellos receptores que presentan una prueba cruzada positiva frente a los linfocitos de su posible donante y en los que existe un riesgo evidente de rechazo hiperagudo, especialmente si los títulos de anticuerpos anti-HLA son muy elevados. Cuando estos títulos son más bajos, el riesgo es sobre todo de sufrir un rechazo agudo así como un rechazo mediado por anticuerpos^{2,3}. Aunque la realización de la prueba cruzada en el trasplante renal de cadáver intenta evitar la producción de rechazo hiperagudo, el grado de alo-sensibilización influye de forma importante en la supervivencia del injerto a largo plazo^{2,3}. Los datos obtenidos por el Grupo Español de Nefropatía Crónica del Trasplante Renal demuestran un riesgo casi significativo de pérdida del injerto renal a largo plazo en caso de tener un PRA > 15%.

Para solucionar la disminución en la disposición de donantes cadáver, especialmente para los pacientes hipersensibilizados, existen datos recientes que apuntan a la opción de incrementar la donación de vivo, con todos los problemas éticos que ello pueda plantear⁴. Además, el problema de la compatibilidad HLA no parece tan importante en el trasplante de

vivo, en términos de supervivencia del injerto a largo plazo. Según los registros americanos, la supervivencia del injerto renal de donante cadáver a los 5 años es del 71,6% cuando el grado de identidad HLA es total entre receptor y donante (6 identidades)⁵. Por el contrario, la supervivencia del injerto a 5 años en la donación de vivo es del 73% cuando el grado de incompatibilidad es máximo (0 identidades). Es decir, la incompatibilidad HLA no tiene riesgo en la supervivencia del injerto ni a corto ni largo plazo, en aquellos receptores no hipersensibilizados de un riñón de vivo. Son más importantes otros factores no inmunológicos como la calidad del órgano a trasplantar, los factores peri-operacionales y las complicaciones del receptor, que pueden contribuir a la función retrasada del injerto y, en definitiva, a una menor supervivencia del injerto⁵⁻⁹. En este sentido, la planificación cuidadosa del trasplante, con una correcta valoración de la función renal del donante, el inicio de la inmunosupresión antes del trasplante y la disminución al máximo de los tiempos de isquemia fría prolongados son cruciales. Por ejemplo, un tiempo de isquemia fría prolongado es un factor de riesgo para sufrir una función retardada del injerto^{8,9}. En el trasplante renal de vivo este tiempo se reduce considerablemente respecto al de cadáver, llegando a ser de minutos¹⁰. El menor daño de isquemia/repercusión que esto supone se traduce en una mayor supervivencia del injerto en el trasplante de vivo que en el de cadáver^{11,12}.

Nuestro país no tiene tradición de trasplante de donantes vivos (1-2% del total de trasplantes renales realizados en los últimos 10 años), puesto que la disposición de donantes cadáver ha sido elevada hasta la fecha. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los principales problemas de la lista de espera de trasplante renal es la de ofertar un riñón de cadáver viable a los pacientes hipersensibilizados, los cuales se acumulan en esas listas. En muchas ocasiones, a pesar de presentar una prueba cruzada negativa en el momento de la selección, no se trasplantan por no tener el grado de compatibilidad de HLA exigido.

INDUCCIÓN DE TOLERANCIA FRENTE A INMUNOSUPRESIÓN: LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA PRETRASPLANTE

Como se ha mencionado anteriormente, existe una necesidad de reducir la cantidad de inmunosupresión que se administra en el trasplante de órganos sólidos. El modo más factible de conseguirlo parece ser el de inducir una tolerancia específica frente al donante mediante tratamientos pretrasplante diversos. Hasta la fecha esto se ha realizado en la práctica clínica mediante las transfusiones sanguíneas. Esta era una práctica muy frecuente antes de la era de la ciclosporina y los resultados eran mejores, en términos de supervivencia del injerto y del paciente, en aquellos casos que se habían transfundido que en los que no (supervivencia del injerto al año: 75% frente 41%)¹³. Sin embargo, este efecto tenía como contraposición un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y de sensibilización, especialmente en el caso de transfusiones repetidas. Esto, pero especialmente la introducción de la ciclosporina, hizo que las transfusiones sanguíneas pretrasplante cayesen en el olvido. De hecho, los registros americanos (UNOS) y europeos (CTS) mostraban a finales de los 80 que la supervivencia del injerto era similar entre los receptores previamente transfundidos y los que no habían recibido transfusión alguna. No obstante, el estudio del CTS realizado entre 1987 y 1994 demostró que la realización de transfusiones sanguíneas pretrasplante tenía un efecto beneficioso en la supervivencia del injerto, aunque el porcentaje de pacientes libres de rechazo era similar. En este estudio, los autores concluían que la transfusión era beneficiosa al encontrar una mayor tasa de repetición de rechazos en los pacientes sin transfundir¹⁴. De todos modos, estos datos hay que admitirlos con bastante cautela puesto que no está claro que las pérdidas se debiesen a factores inmunitarios y, además, las características basales de los grupos a comparar no se detallaban.

Donde sí se encuentra un posible efecto beneficioso de las transfusiones sanguíneas es en el trasplante renal de vivo y, de modo especial, en los pacientes hipersensibilizados. En estos casos, las transfusiones pretrasplante con sangre del donante tienen un efecto inmunomodulador. Hasta la fecha, los mecanismos aducidos para producir dicho efecto iban desde la producción de anticuerpos anti-idiotipo hasta un cambio en el patrón de producción de citocinas Th1/Th2, pasando por la inducción de un estado de microquimerismo que permitía la supervivencia del aloinjerto posteriormente¹⁵. Muy recientemente, Wood ha propuesto un mecanismo muy novedoso, aunque ya apuntado a principios de

los 80, la inducción de células T reguladoras o supresoras¹⁶. Las células T reguladoras, con un fenotipo CD4+CD25+, se inducen en el receptor tras varias transfusiones sanguíneas o tras una transfusión junto con un anticuerpo monoclonal anti-CD4. Este hecho se explica por la necesidad de que las células del donante permanezcan el tiempo preciso para que se induzca la producción de células T reguladoras¹⁶. De hecho, empleando infusiones de médula ósea de donantes vivos, se ha observado también un efecto inmunorregulador dependiente de la persistencia de microquimerismo¹⁷.

Por lo tanto, parece claro que las transfusiones sanguíneas no aportan beneficios que justifiquen su empleo en el trasplante renal de cadáver. Únicamente, las transfusiones con sangre del donante serían una estrategia para obtener la tolerancia específica frente al donante en el trasplante de vivo. Sin embargo, como se trata a continuación, existen aproximaciones terapéuticas más factibles que se están implantando en los últimos años en el trasplante de vivo y, de forma especial, en el receptor hipersensibilizado.

MANIPULACIÓN ACTUAL DE LAS SITUACIONES NO TRASPLANTABLES CLÁSICAMENTE: PRUEBA CRUZADA POSITIVA E INCOMPATIBILIDAD ABO

El trasplante renal de vivo ha abierto la posibilidad de obtener donantes ideales para aquellas situaciones que normalmente se excluyen en el trasplante de cadáver a causa de las incompatibilidades, tanto del sistema HLA (prueba cruzada positiva) como del sistema ABO. Para evitar el problema de la hipersensibilización, en los últimos años se ha propuesto una estrategia que ya ha demostrado su eficacia. Dicho planteamiento se basa en el empleo de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) a dosis elevadas de 2 g/kg/mes (máximo de 140 g), hasta que la prueba cruzada se vuelva negativa¹⁸. Ese mismo grupo ha desarrollado una prueba *in vitro* que determina si el tratamiento con IVIG es capaz de reducir los niveles de anticuerpos anti-HLA específicos del donante¹⁹. El efecto desensibilizante de las IVIG es variable entre individuos, tanto en términos de reducción del PRA como en cuanto al tiempo de administración de las IVIG para conseguir dicha reducción. En la serie de Jordan y cols., se consiguió una reducción del PRA desde una media de 80% hasta el 50%, lo cual permitió trasplantar al 40% de los sujetos hipersensibilizados¹⁸.

Por lo tanto, en el trasplante renal de cadáver la presencia de anticuerpos preformados frente a antígenos del donante se considera de importancia vital debido

a las complicaciones que conllevan, el rechazo hiperagudo y el rechazo mediado por anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-HLA o frente a los grupos sanguíneos A o -B es una contraindicación para realizar el trasplante²⁰. Es más, la tendencia actual es a desarrollar métodos de detección de estos anticuerpos más sensibles, como la citometría de flujo o el ELISA²¹. En definitiva, hasta la fecha hemos desarrollado los métodos diagnósticos para detectar aquellos pacientes con un elevado riesgo inmunológico de sufrir un rechazo mediado por anticuerpos.

Las nuevas líneas de trabajo buscan ahora reducir los títulos de los anticuerpos específicos del donante antes del trasplante en los receptores hipersensibilizados y tratar de forma efectiva a los pacientes transplantados en caso de sospecha de una alorrespuesta humoral importante. Para ello, en caso de disponer de un donante vivo con una prueba cruzada positiva, debemos ser capaces de detectar con nuestros métodos de laboratorio si el anticuerpo es específico del donante y frente a que antígeno está dirigido, así como sus niveles séricos. Además, es preciso conocer si esos anticuerpos son capaces de producir un rechazo hiperagudo y a qué títulos. En este escenario, realizaremos una monitorización pre- y post-trasplante con el objeto de reducir los niveles de anticuerpos y/o modificar el tratamiento inmunosupresor.

ELIMINACIÓN DE ALOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DEL DONANTE: INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS Y PLASMAFÉRESIS

Las IVIG son preparaciones obtenidas a partir de derivados sanguíneos de miles de donantes y su uso está permitido para el tratamiento de inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunitarias²². La concentración mayoritaria es de IgG, que tienen una vida media aproximada de 21 días, con niveles casi indetectables de IgA y muy bajos de isoaglutininas frente a los grupos sanguíneos A o B. El mecanismo de acción de las IVIG es muy complejo y no se conoce completamente. De ellos, el principal está mediado por la elevada concentración de anticuerpos anti-idiotipo que actúan de forma pasiva al eliminar y/o neutralizar los anticuerpos específicos del donante²³. Otras formas de acción son activas mediante la transmisión de señales inhibitorias al interior de la célula B, el bloqueo del daño endotelial mediado por el complemento, el bloqueo de receptores para el Fc de los aloanticuerpos en las células inflamatorias, etc.²³.

Como se ha mencionado anteriormente la dosis habitual de IGIV es de 2 g/kg/mes en 1-2 dosis hasta

conseguir que la prueba cruzada muestre una reducción de al menos el 50% del PRA respecto a los valores iniciales¹⁸. No es preciso conseguir una reducción total del PRA. En este sentido, un trabajo reciente demuestra la persistencia de niveles bajos de aloanticuerpos, detectados con métodos sensibles como la citometría de flujo, después del trasplante, a pesar de estos protocolos desensibilizadores²⁴. Sin embargo, estos pacientes no mostraron mayor incidencia de rechazo hiperagudo o rechazo humoral, aunque la muestra fue tan solo de 12 pacientes²⁴. Una vez conseguido, la inmunosupresión postrasplante suele consistir en combinaciones de timoglobulina, MMF y tacrolimus, junto con tres dosis de IGIV en el momento del trasplante y a los 20 y 40 días del trasplante. En este tipo de protocolos es fundamental comprobar in vitro cuál de las preparaciones de IGIV disponibles es capaz de reducir de manera más efectiva el PRA, puesto que se ha demostrado una elevada variabilidad en la capacidad de reducir el PRA entre distintas preparaciones comerciales²⁵. Esa capacidad reside en diversos componentes de las preparaciones de IGIV, aunque el papel predominante es de la IgG. Esto se ha demostrado dado que el tratamiento previo de las IGIV con proteína A, la cual se une específicamente a la IgG sérica, es el método que más drásticamente reduce el PRA²⁵.

La segunda manera de eliminar anticuerpos específicos del donante es mediante plasmaféresis. Este método es muy efectivo para eliminar la IgM que es mayoritariamente intravascular, mientras que la IgG es tanto intra como extravascular y, por lo tanto, más difícil de eliminar. Por otra parte, la plasmaféresis elimina otros factores sanguíneos (por ej., los factores de coagulación), lo cual es de riesgo en cirugías como la del trasplante. El número de sesiones de plasmaféresis es mayor cuanto mayor es el título de anticuerpos específicos del donante. Además, en cuanto se detiene la plasmaféresis existe un rebote en el título de anticuerpos. Por lo tanto, la plasmaféresis se considera más una técnica adicional que ayuda a otros procedimientos terapéuticos, especialmente el tratamiento con IVIG. En este caso, las dosis de IGIV utilizadas son más bajas²⁶. Datos preliminares obtenidos con una muestra de pacientes escasa indican un efecto positivo al año del trasplante de la plasmaféresis antes del trasplante y, posteriormente, cada 2-3 días durante una media de un mes²⁷.

TRASPLANTE RENAL E INCOMPATIBILIDAD ABO

El empleo de donantes vivos en el trasplante renal ha abierto una opción impensable hace apenas unos años: el trasplante renal en presencia de una in-

compatibilidad de grupo sanguíneo ABO. Los primeros intentos de los años 90 empleaban donantes A2 para receptores O o B²⁸. Esta combinación se practicó porque la expresión del subtipo A2 (presente aproximadamente en el 20% de los sujetos A+) es más baja que la del subgrupo A1 y, por lo tanto, la posibilidad de rechazo humoral debiera ser más baja²⁹. En esta situación, cuando los títulos de anticuerpos anti-A2 son bajos (títulos por hemaglutinación de $\leq 1:8$) no se precisa incluso plasmaféresis²⁸. La supervivencia del injerto al año del trasplante descrita en esas experiencias es del 80-94%²⁹. Además, parece que la combinación de donante A2 con receptor B produce títulos más bajos de anticuerpos y tiene mejor pronóstico que cuando el receptor es del grupo O, tanto en trasplante de donantes cadáver como vivos^{30,31}.

En los últimos años se ha acumulado experiencia sobre el trasplante renal ABO-incompatible empleando donantes no A2, especialmente en Japón, donde la donación de cadáver es muy baja y la única opción para trasplantar a muchos pacientes es el empleo de esta combinación. Los primeros trabajos mostraron supervivencias del injerto del 81% al año y del 66% a los 8 años del trasplante³². Recientemente, se ha publicado la experiencia del Comité Japonés de trasplante renal ABO-incompatible con 441 pacientes desde 1989 hasta 2001³³. Los resultados a largo plazo son excelentes con supervivencias del paciente de 93%, 89%, 87%, 85% y 84% a 1, 3, 5, 7 y 9 años, respectivamente. La supervivencia del injerto es de 84%, 80%, 71%, 65% y 59% a 1, 3, 5, 7 y 9 años, respectivamente³³. Los resultados no mostraron diferencias entre el tipo de incompatibilidad, a pesar de que el grupo A es más antigénico que el B. Sin embargo, sí parecen importantes otros factores no inmunológicos, como la edad (mejores resultados si los receptores son menores de 30 años) o la anticoagulación (mejor si reciben anticoagulación). Este último efecto lo explican por la posible inhibición que ejercen los anticoagulantes en la unión de los isoanticuerpos al endotelio vascular durante el trasplante. Además de la anticoagulación, la terapia inmunosupresora incluye plasmaféresis y/o inmunoadsorción pretrasplante, junto con farmacoterapia triple (un inhibidor de la calcineurina, un anti-metabolito y esteroides) y esplenectomía. La esplenectomía parece mejorar sólo ligeramente los resultados, pero es obligada para la práctica de este tipo de trasplante en Japón. Por otra parte, en el caso de rechazo humoral, el tratamiento recomendado son pulsos de metilprednisolona combinados con plasmaféresis³³. De los resultados descritos se comprueba como la pérdida del injerto después del primer año del trasplante es re-

lativamente baja. La explicación de este fenómeno es la acomodación, por la que existe una ausencia de reacción entre los antígenos de grupo sanguíneo en el endotelio vascular y los anticuerpos anti-A o -B circulantes por la sangre del receptor³⁴.

Los esfuerzos van más allá y se han descrito tres pacientes en los que se han conseguido trasplantar tres pacientes con riñones de donantes vivos en los que existía incompatibilidad de grupo sanguíneo y la prueba cruzada era positiva³⁵. La función renal es excelente a los 9 meses del trasplante y no se produjo ningún rechazo hiperagudo. En estos casos, se empleó un régimen pretrasplante consistente en plasmaféresis y dosis bajas de CMV hiperinmunoglobulinas (CMVlg) hasta conseguir una reducción aceptable de los aloanticuerpos específicos del donante y de las isoaglutininas a títulos $\leq 1/16$. Los receptores fueron esplenectomizados y en el periodo posttrasplante recibieron cuádruple tratamiento (tacrolimus, MMF, daclizumab y esteroides) junto a tres sesiones de plasmaféresis y CMVlg. Evidentemente, la monitorización post-trasplante debe ser exhaustiva y detectar y tratar inmediatamente cualquier episodio de rechazo humoral. Aunque es una experiencia muy preliminar, el trabajo indica claramente la existencia de proyectos en marcha para dar la opción de trasplante renal en situaciones de «ciencia ficción» en el pasado más inmediato.

CONCLUSIONES

El empleo de nuevas metodologías para detectar de forma precisa una respuesta inmunitaria alógena humoral ha supuesto un avance espectacular en el trasplante renal. Este avance ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas tanto para tratar los rechazos humorales como para eliminar anticuerpos preformados y permitir el trasplante, en caso de pruebas cruzadas positivas o incompatibilidad del grupo ABO. El trasplante en esas situaciones ha estado abandonado durante los últimos 30 años. La base de esas estrategias complejas reside en el empleo de donantes vivos y el manejo de protocolos desensibilizantes, como las IGIV o la plasmaféresis. La complejidad del manejo de estas situaciones puede parecer excesivamente cara, pero el coste-beneficio es superior al de mantener a esos pacientes (cuyo número en las listas de espera crece continuamente) en tratamiento sustitutivo. Además, permite expandir las posibilidades de donantes cuando parecen estancarse las cifras de donantes de cadáver.

Se trata, no obstante, de aproximaciones terapéuticas que precisan confirmación. Además, la información facilitada en los trabajos es confusa, in-

completa y no uniforme, en parte debido al gran número de variables a manejar en estos protocolos (características del receptor y del donante, y manejo anterior, durante y después del trasplante). Los resultados que, con toda probabilidad, aparecerán en el futuro inmediato deberán aportar de forma adecuada esos parámetros para validar correctamente los hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gloor J: Kidney transplantation in the hyperimmunized patient. *Contrib Nephrol* 146: 11-21, 2005.
2. Terasaki PI: Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 3: 665-673, 2003.
3. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI: Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 69: 319-326, 2000.
4. Matesanz R: The balance between living and cadaveric renal donation and transplantation. *Nefrología* 23: 482-483, 2003.
5. Gourishankar S, Halloran PF: Late deterioration of organ transplants: a problem in injury and homeostasis. *Curr Opin Immunol* 14: 576-583, 2002.
6. Humar A, Durand B, Gillingham K, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ: Living unrelated donors in kidney transplants: better long-term results than with non-HLA-identical living related donors? *Transplantation* 69: 1942-1945, 2000.
7. Cecka JM, Shoskes DA, Gjertson DA: Clinical impact of delayed graft function for kidney transplantation. *Transplant Reviews* 15: 57-67, 2001.
8. Peeters P, Terryn W, Vanholder R, Lameire N: Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care* 10: 489-498, 2004.
9. McTaggart RA, Tomlanovich S, Bostrom A, Roberts JP, Feng S: Comparison of outcomes after delayed graft function: sirolimus-based versus other calcineurin-inhibitor sparing induction immunosuppression regimens. *Transplantation* 78: 475-480, 2004.
10. Voiculescu A, Ivens K, Hetzel GR, Hollenbeck M, Sandmann W, Grabitz K, Balzer K, Schneider F, Grabensee B: Kidney transplantation from related and unrelated living donors in a single German centre. *Nephrol Dial Transplant* 18: 418-425, 2003.
11. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS: Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 69: 54-58, 2000.
12. Knight RJ, Burrows L, Bodian C: The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival: a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 72: 69-76, 2001.
13. Opelz G, Terasaki PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 29: 153-158, 1980.
14. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, Gray DW, Horsburgh T, Lachance JG, Largiader F, Lange H, Vujaklija-Stipanovic K, Álvarez-Grande J, Schott W, Hoyer J, Schnuelle P, Descoeudres C, Ruder H, Wujciak T, Schwarz V: Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63: 964-967, 1997.
15. Hutchinson IV, Morris PJ: The role of major and minor histocompatibility antigens in active enhancement of rat kidney allograft survival by blood transfusion. *Transplantation* 41: 166-170, 1986.
16. Bushell A, Karim M, Kingsley CI, Wood KJ: Pretransplant blood transfusion without additional immunotherapy generates CD25 + CD4 + regulatory T cells: a potential explanation for the blood-transfusion effect. *Transplantation* 76: 449-455, 2003.
17. Ciancio G, Burke GW, García-Morales R, Suzart K, Rosen A, Ricordi C, Kenyon NS, Mathew JM, Tzakis AG, Esquenazi V, Miller J: Effect of living-related donor bone marrow infusion on chimerism and *in vitro* immunoregulatory activity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 74: 488-496, 2002.
18. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyanda D, Kamil E, Tyan D: Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadáver recipients. *Transplantation* 76: 631-636, 2003.
19. Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC: Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 57: 553-562, 1994.
20. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P: Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs risk. *Am J Transplant* 3: 1488-1500, 2003.
21. López-Hoyos M, Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, Arias M: Anti HLA post-transplant antibodies. A new method of monitoring. *Nefrología* 24 (Supl. 4): 62-66, 2004.
22. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345: 747-755, 2001.
23. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, Shirey RS, Haas M, Leffell MS, Montgomery RA: Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 4: 561-568, 2004.
24. Gloor JM, DeGoeij S, Ploeger N, Gebel H, Bray R, Moore B, Dean PG, Stegall MD: Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 78: 221-227, 2004.
25. Clark B, Cole JY, Wortley A, Toolan J, Stoves J, Newstead CG, Gooi HC: Intravenous immunoglobulin-induced panel reactive antibody a reduction: not all preparations are created equal. *Transplantation* 75: 242-245, 2003.
26. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, Zachary AA: Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 78: 181-185, 2004.
27. Haas M, Böhmig GA, Leko-Mohr Z, Exner M, Regele H, Derfler K, Hörl WH, Druml W: Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1503-1508, 2003.
28. Stegall MD, Dean PG, Gloor JM: ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 78: 635-640, 2004.
29. Clausen H, Levery SB, Nudelman E, Tsuchiya S, Hakomori S: Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1-specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A1 and A2 distinction. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 1199-1203, 1985.
30. Nelson PW, Landreneau MD, Luger AM, Pierce GE, Ross G, Shield CF 3rd, Warady BA, Aeder MI, Helling TS, Hughes TM, Beck ML, Harrell KM, Bryan CF: Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and O recipients. *Transplantation* 65: 256-260, 1998.
31. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD: ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 75: 971-977, 2003.

LA BARRERA INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO

32. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, Tokumoto T, Takahashi K, Toma H: Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 70: 1331-1335, 2000.
33. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y and the Japanese ABO-incompatible kidney transplantation committee: excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4: 1089-1096, 2004.
34. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, Stegall MD: Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 3: 952-960, 2003.
35. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, Shirey SR, Haas M, Leffell MS, Montgomery RA: Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 4: 561-568, 2004.