



Trasplante renal en presencia de una prueba cruzada positiva

A. Sancho, E. Gavela, J. F. Crespo, J. L. Górriz, A. Ávila, A. Núñez, P. Molina, J. L. García-Ramos, J. Montoro* y L. M. Pallardó

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Dr. Peset y Centro de Transfusiones*. Valencia.

RESUMEN

Introducción: La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos reduce las expectativas de trasplante renal al incrementar el riesgo de presentar una prueba cruzada positiva con los potenciales donantes.

Material y métodos: Analizamos la evolución de los 8 pacientes trasplantados en nuestra unidad en presencia de una prueba cruzada positiva con linfocitos T con sueros históricos y /o linfocitos B.

Resultados: La tasa máxima de sensibilización fue de $76,6 \pm 25,7\%$ (r: 22-100%), siendo superior al 75% en seis pacientes. Seis pacientes eran receptores de un segundo o tercer trasplante. La inmunosupresión consistió en cuádruple terapia incluyendo inducción con timoglobulina. Cinco pacientes presentaron función retrasada del injerto y un paciente fallo primario del injerto. Un paciente presentó un episodio de rechazo agudo que respondió al tratamiento. Un injerto fracasó por nefropatía crónica en el segundo año de evolución. Los seis restantes mantienen una función renal adecuada (creatinina sérica $1,2 \pm 0,5$ mg/dl, proteinuria $0,20 \pm 0,34$ g/24 h).

Conclusión: El trasplante renal en presencia de una prueba cruzada positiva con linfocitos T con sueros históricos y/o linfocitos B, se siguió de unos resultados satisfactorios no debiendo constituir contraindicación para el trasplante.

Palabras clave: **Prueba cruzada positiva. Trasplante renal. Sensibilización HLA. Anticuerpos linfocitotóxicos. Inducción. Timoglobulina.**

RENAL TRANSPLANTATION WITH POSITIVE CROSSMATCH

SUMMARY

Introduction: Lymphocytotoxic antibodies reduce the expectancy of renal transplantation due to the increased risk of a positive crossmatch.

Material and methods: We analyzed the evolution of eight kidney transplants performed in our unit in presence of a positive crossmatch with historical T and/or B lymphocyte positive crossmatches.

Results: Mean panel reactivity was $76,6 \pm 25,7\%$ (r: 22-100%), been higher than 75% in six patients. Six patients were recipients of a second or third transplant. Immunosuppression consisted of quadruple therapy including induction with thymoglobuline. Five patients had delayed graft function, and one had primary non-function of the graft. One patient lost her graft due to chronic allograft nephropathy in the second year posttransplantation. Six patients maintained a good renal function (serum creatinine $1,2 \pm 0,5$ mg/dl, proteinuria $0,20 \pm 0,34$ g/day).

Conclusion: Renal transplantation in presence of a positive cross-match with historical serum and T lymphocytes and/or B lymphocytes, was followed by a satisfactory graft survival.

Key words: **Positive crossmatch. Renal transplantation. Sensitization. HLA-antibodies. Acute rejection. Induction therapy. Thymoglobuline.**

Correspondencia: Asunción Sancho Calabuig
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Dr. Peset
Avda. Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia
E-mail: asanchoc@senefro.org

INTRODUCCIÓN

La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos en el suero de pacientes en lista de espera de trasplante renal limita las oportunidades de que éste se lleve a cabo con éxito^{1,2}. La presencia de estos anticuerpos incrementa el riesgo de que la prueba cruzada sea positiva, lo que podría contraindicar la realización del trasplante. Se ha demostrado que los pacientes con una elevada tasa de anticuerpos linfocitotóxicos presentan una mayor incidencia de función retrasada del injerto y episodios de rechazo agudo, factores relacionados con una menor supervivencia del injerto^{1,3-6}. Desde la introducción de la realización de las pruebas cruzadas previas al trasplante, la positividad de la misma frente a linfocitos T del donante y sueros actuales del receptor se considera una contraindicación absoluta para su realización, no siendo así en el caso de que la prueba cruzada sea positiva con sueros históricos frente a linfocitos T o con sueros históricos o actuales frente a linfocitos B^{4,6-8}. De manera paralela, el desarrollo en los últimos años de diferentes estrategias inmunosupresoras ha permitido optimizar el manejo de los pacientes hipersensibilizados y llevar a cabo con éxito trasplantes que históricamente estaban contraindicados³. Son escasos los estudios que valoren a medio plazo la evolución de los trasplantes renales realizados en presencia de una prueba cruzada positiva^{5,9,10}. Nos planteamos como objetivo analizar el curso de los trasplantes renales realizados en nuestro centro en presencia de una prueba cruzada positiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población analizada

Hemos realizado un análisis retrospectivo de la evolución de 8 pacientes que recibieron un trasplante renal con una prueba cruzada positiva (2,8%) de un total de 285 trasplantes efectuados desde noviembre de 1996 hasta enero del 2004. El seguimiento medio fue de 38,2 ± 28,2 meses (r: 12-75 meses). Las características demográficas de los pacientes aparecen en la tabla I. Seis pacientes (75%) eran hipersensibilizados, considerando como tales aquellos con título de anticuerpos linfocitotóxicos superior a 75%. El título máximo de anticuerpos fue de 76,6 ± 25,7% (r: 22-100%) y en el momento del trasplante, de 43,8 ± 36,6 % (r: 0-85%). Todos los pacientes habían sido transfundidos, siendo el número medio de transfusiones de 14,7 ± 17,8 (r: 9-30). El tiempo medio desde su inclusión en diálisis fue de 172,5 ± 67 meses (r: 101,5-283,5). Cuatro eran varones y cuatro hembras, de las que únicamente una había presentado dos embarazos previos. Dos pacien-

Tabla I. Características demográficas de los pacientes con prueba cruzada incompatible

Características	N = 8
Sexo (V/M)	4 / 4
Edad media (años)	40,5 ± 13,8 (29 - 69)
Causa de insuficiencia renal (n):	
Glomerulonefritis	4
Nefropatía lúpica	2
Intersticial	1
No Filiada	1
Modalidad de diálisis (n):	
Hemodiálisis periódica	5
Diálisis peritoneal + hemodiálisis periódica	3
Tiempo en diálisis (meses)	172,5 ± 67 (r: 101,5-283,5)
Transfusiones pretrasplante (n):	14,5 ± 7,8 (r: 9-30)
Sensibilización máxima PRA (%)	76,6 ± 25,7 (r: 22-100)
Sensibilización última PRA (%)	40,8 ± 36,6 (r: 0-85)
Incompatibilidades HLA (n):	3,0 ± 0,7 (r: 2-4)
Tiempo isquemia fría (horas):	21,6 ± 4,5 (r: 15-28)

tes eran candidatos a un primer trasplante y los seis restantes eran retrasplantes (cuatro pacientes habían recibido un injerto previo y dos pacientes habían recibido dos injertos con anterioridad). La causa de la pérdida del injerto en los trasplantes previos fue rechazo agudo precoz en dos casos y nefropatía crónica del injerto en los cuatro restantes.

La prueba cruzada se realizó mediante la técnica clásica de linfocitotoxicidad (NIH) a temperatura ambiente, basada en la determinación de anticuerpos IgG anti-HLA fijadores del complemento con ditioneitol (DTT) para descartar que su positividad se debiera a la existencia de autoanticuerpos. En la prueba cruzada se enfrentaron linfocitos B y T del donante por separado con sueros históricos representativos, incluídos los de máxima reactividad frente al panel, y sueros actuales del receptor. Las pruebas cruzadas y el título de anticuerpos linfocitotóxicos de los pacientes se muestran en la tabla II. En los retrasplantes se evitaron las incompatibilidades HLA habidas con los trasplantes previos. El tiempo medio entre el suero de máxima reactividad y el trasplante fue de 38,2 ± 55,1 meses (r: 1,3-159,5).

Protocolo inmunosupresor

Incluyó anticalcineurínicos (tacrolimus en 7 pacientes, dosis inicial de 0,10-0,15 mg/kg/24 h para alcanzar unos niveles objetivo entre 10 y 15 ng/ml y ciclosporina en microemulsión, en una paciente, con una dosis inicial de 10 mg/kg/d y niveles objetivo (C2) de 1800 ng/ml), combinados con micofenolato mofetil en dosis iniciales de 1 g/12 h y prednisona, según pauta habitual del centro. Todos

Tabla II. Resultado de las pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad (NIH) con DTT y de la expresión de anticuerpos linfocitotóxicos máxima y pretrasplante

Pacientes (número)	Linfocitos T + sueros históricos	Linfocitos B + sueros históricos	Linfocitos B + sueros actuales	Tasa máxima de anticuerpos linfocitotóxicos (%)	Tasa última de anticuerpos linfocitotóxicos (%)
1	0	1	1	80	0
2	1	1	1	100	75
3	0	1	1	60	40
4	1	1	1	76	76
5	0	1	0	22	0
6	1	1	0	85	0
7	1	1	0	100	75
8	0	1	1	90	85

(1: positivo, 0: negativa).

recibieron tratamiento de inducción con globulinas antilinfocitarias, en función de las disponibilidades históricas del Centro, u OKT3 (de 5 a 7 dosis). Los primeros tres pacientes de la serie recibieron ATGAM® (10 mg/kg/d), 4 pacientes Thymoglobuline® (1,25 mg/kg/d) y uno Ortoclone® (5 mg/d) por presentar una prueba de sensibilidad intradérmica positiva para globulinas. Todos los pacientes recibieron profilaxis anti-CMV con ganciclovir intravenoso durante 15 días, seguido de ganciclovir oral hasta completar los 3 meses de tratamiento.

Los injertos con función retrasada del injerto, fueron biopsiados en torno al quinto día postrasplante, al igual que aquellos con deterioro de función de causa no aparente o sospecha de rechazo agudo¹¹.

Variables analizadas

Se valoró la incidencia de función retrasada del injerto, necesidad de hemodiálisis y número de sesiones realizadas, incidencia de rechazo agudo y gravedad histológica, función renal mediante la determinación de las cifras de creatinina sérica y proteinuria de 24 horas y finalmente, número de ingresos y causa de los mismos.

RESULTADOS

El número de dosis de globulinas administradas fue de $6,3 \pm 0,9$ (r: 5-7 dosis). De los 8 pacientes, cinco (62,5%) presentaron función retrasada del injerto secundaria a necrosis tubular aguda confirmada por biopsia, requiriendo 4 de ellos tratamiento dialítico con un promedio de $5,0 \pm 5,3$ sesiones de hemodiálisis (r: 1-11). Un paciente (número 6), presentó fallo primario del injerto, no apreciándose en

biopsias sucesivas la presencia de rechazo agudo. Un paciente (número 3) con buena función inicial del injerto presentó rechazo agudo el día 9 postrasplante, filiado mediante biopsia como rechazo agudo tipo II-B de Banff. Recibió tratamiento con plasmaféresis (5 sesiones) y OKT3 (7 dosis de 5 mg). Durante el episodio de rechazo el paciente requirió dos sesiones de hemodiálisis, presentando posteriormente una recuperación progresiva de la función renal con descenso de la creatinina sérica hasta 1,7 mg/dl que se mantiene hasta la fecha.

La creatinina sérica media de los 7 trasplantes funcionantes a los 12 meses del seguimiento fue de $1,3 \pm 0,5$ mg/dl (r: 0,8-2,0) con una proteinuria de $0,28 \pm 0,39$ g/24 h (r: 0-1) (figs. 1 y 2). Cabe destacar una pérdida de injerto a los 18 meses postrasplante (paciente número 1) secundaria a nefropatía crónica del injerto confirmada por biopsia en una paciente receptora de un primer trasplante por insuficiencia renal secundaria a nefropatía lúpica. Los 6 pacientes restantes, tras un período de seguimiento medio de 3 años, mantienen los injertos funcionantes. Presentan una buena función renal con cifras de creatinina sérica media de $1,2 \pm 0,5$ mg/dl (r: 0,8-2,0) y proteinuria entre $0,20 \pm 0,34$ g/24 h (r: 0-0,6).

Tres pacientes (37,5%) ingresaron a causa de complicaciones infecciosas, un paciente por un cuadro de apendicitis aguda al sexto mes del trasplante y una sepsis de origen urinario y otros dos pacientes por un cuadro de colecistitis aguda y una infección del acceso vascular para hemodiálisis, respectivamente. En todos ellos la evolución clínica fue satisfactoria.

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes sensibilizados supone del 10% al 20% de los pacientes en lista de espera de un pri-

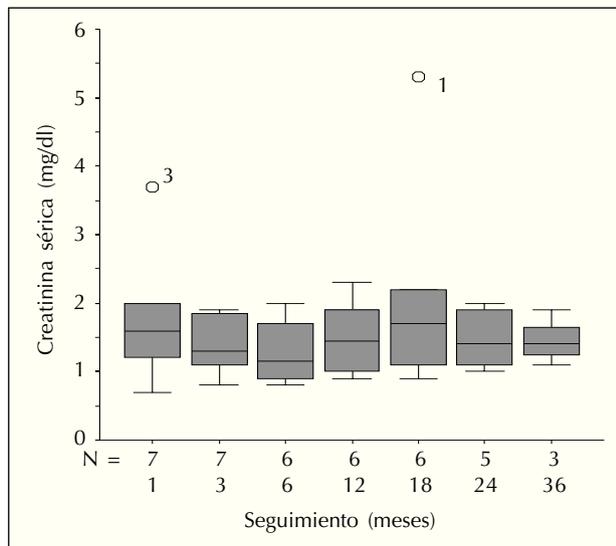


Fig. 1.—Evolución de las cifras de creatinina sérica en los pacientes con función renal conservada (excluido el paciente con fallo primario del injerto).

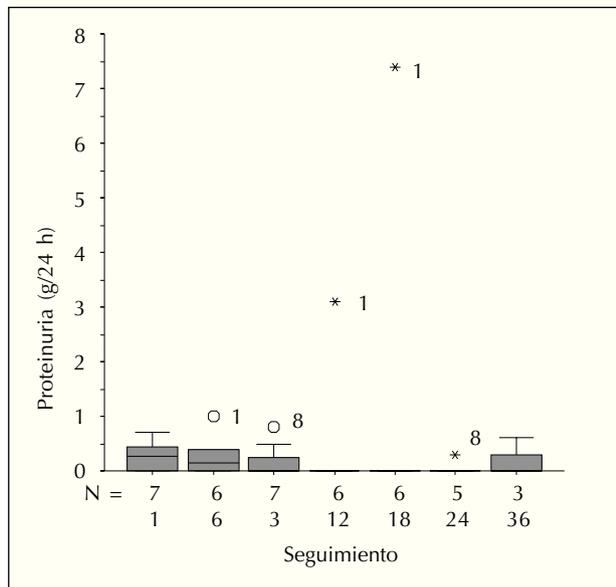


Fig. 2.—Cifras de proteinuria media en los pacientes con injerto funcional (excluido el paciente con fallo primario del injerto).

mer trasplante renal, ascendiendo hasta un 77% en caso de retrasplantes^{1,12-14}. En nuestro país el porcentaje de pacientes hipersensibilizados (tasa de anticuerpos > 75%) supone un 9,2% de la lista de espera de trasplante renal¹⁵, pudiendo alcanzar cifras del 20 al 30% de la lista de espera en otros registros^{9,12,13}. De entre todos los pacientes que esperan un trasplante

renal de cadáver, los pacientes sensibilizados, y más aún los hiperinmunizados, son los que tienen menos oportunidades de recibir una oferta renal debido a la positividad de las pruebas cruzadas¹⁶.

La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos, como consecuencia de transfusiones, embarazos o trasplantes renales previos incrementa el riesgo de que la prueba cruzada sea positiva, y este riesgo aumenta con tasas crecientes de sensibilización HLA^{2,9,12}. Esto limita las oportunidades de recibir un trasplante renal, siendo su permanencia en lista de espera de 2,5 a 5 veces superior a la de los pacientes no sensibilizados^{2,17}. Presentan, además, un mayor riesgo de desarrollar función retrasada del injerto y episodios de rechazo humoral, con la consiguiente repercusión negativa sobre la supervivencia del injerto^{1,12,17}. Se ha descrito un mejor pronóstico si los pacientes hipersensibilizados reciben injertos con altas compatibilidades^{1,2,12}.

Desde 1960 las pruebas cruzadas se realizan de forma rutinaria para descartar la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos específicos frente al donante⁵. La técnica precursora fue la prueba de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) desarrollada por Terasaki^{18,19}. Esta prueba permite la detección de anticuerpos IgG fijadores de complemento frente a antígenos HLA clase I (expresados en los linfocitos T y linfocitos B) del donante y responsables del rechazo hiperagudo^{5,7}. No obstante, la existencia de casos de disfunción primaria del injerto atribuidos a rechazos hiperagudos, con pruebas cruzadas negativas mediante esta técnica²⁰, fomentó el desarrollo de técnicas más sensibles (AHG-CDC, ELISA, citometría de flujo, entre otras). Estas técnicas permiten detectar la presencia de anticuerpos fijadores y no fijadores del complemento que pudieran estar implicados en la pérdida temprana del injerto, en pacientes con riesgo aumentado de rechazo, como son los retrasplantes y los sensibilizados^{7,15,19,21,22}.

Se asume que una prueba cruzada positiva para linfocitos T con sueros cercanos al momento del trasplante es una contraindicación absoluta para el trasplante⁸, sin embargo, existe controversia sobre la relevancia de una prueba cruzada positiva con linfocitos B con sueros actuales e históricos, en presencia de una prueba cruzada compatible con linfocitos T^{5,6}. Hay estudios que muestran una peor supervivencia del trasplante renal con prueba cruzada positiva con linfocitos B frente a aquellos que la tienen negativa^{23,24}, si bien las experiencias en los últimos años, en relación a la utilización de nuevas pautas inmunosupresoras, no encuentran una peor supervivencia del injerto renal a medio plazo^{5,22}. Del mismo modo, se discute la significación de la prueba cruzada positiva con sueros históricos y linfoci-

tos T, siempre que con el suero actual sea negativa. Así, se ha descrito una menor supervivencia en aquellos pacientes con prueba cruzada positiva para linfocitos T y sueros históricos, aunque los estudios más recientes han mostrado una supervivencia del injerto similar a los pacientes con prueba cruzada negativa^{4,6,7,8,25}. Se sigue observando, no obstante, una elevada incidencia de función retrasada del injerto⁶, presentándose el descenso de la tasa de anticuerpos linfocitotóxicos en el tiempo como factor de buena pronóstico en estos trasplantes⁴. En nuestra serie hemos incluido pacientes con una prueba cruzada positiva con linfocitos T y/o linfocitos B con la condición de que la realizada con linfocitos T y sueros del último año fuera negativa.

La población estudiada presentaba una tasa máxima de anticuerpos frente a antígenos HLA superior al 75% ($76,6 \pm 25,7$, r: 22-100) en 6 de los 8 pacientes, habían recibido todos ellos un elevado número de transfusiones. Seis pacientes habían recibido trasplantes previos y en dos la nefropatía de base fue un lupus eritematoso sistémico, etiología que se ha asociado a una mayor tasa de anticuerpos linfocitotóxicos². Un paciente presentó signos histológicos de rechazo agudo celular y vascular que revirtió tras recibir tratamiento con plasmaféresis y OKT3. Un segundo paciente presentó fallo primario del injerto sin que se apreciaran hallazgos de rechazo agudo en las biopsias postrasplante. El hallazgo de depósitos de C4d en los capilares peritubulares del injerto renal y la detección de anticuerpos donante específicos postrasplante, permiten la confirmación de la sospecha clínica de rechazo humoral y realizar así un tratamiento precoz del mismo, incrementando las posibilidades de éxito²⁶. No obstante, ni en este caso ni en el que desarrolló el rechazo agudo se realizó la técnica de inmunofluorescencia para C4d, no disponible en ese momento en nuestro Centro, ni tampoco se determinó la existencia de anticuerpos donante específicos, no pudiendo descartar que se tratase de un fallo debido a rechazo humoral.

La mejoría de los resultados del trasplante renal en pacientes con prueba cruzada positiva viene determinada en gran parte por los avances en la inmunosupresión. En los últimos años se han descrito diferentes protocolos con el objeto de disminuir la respuesta inmune y la carga de anticuerpos preformados que permitirían llevar a cabo trasplantes renales con prueba cruzada positiva con buenos resultados. Baron y cols. utilizan globulinas antilinfocitarias durante los primeros 10 días postrasplante en pacientes sensibilizados sin observar diferencias en la creatinina sérica, incidencia de rechazo agudo ni la supervivencia a 2 años, al comparar los pacientes que presentaron una prueba cruzada histórica positiva con linfocitos T con aquellos que la presentaron negati-

va⁴. Akalin y cols. observan buenos resultados a corto plazo en pacientes con prueba cruzada positiva con el uso de timoglobulina durante 5 días combinada con 3 dosis de inmunoglobulina intravenosa y triple terapia con ciclosporina⁵. Thibaudin y cols. comparan la eficacia de la inducción con globulina antitímocítica en pacientes con un grado de sensibilización máxima del 40% y prueba cruzada positiva para linfocitos B, observando menor incidencia de rechazo agudo, aparición más tardía de los rechazos, mejor función renal y supervivencia del injerto, que aquellos que no la recibieron³. Coupel y cols. utilizan inducción con globulinas, anticuerpos monoclonales o anticuerpos anti-IL2 durante 7-14 días en segundos trasplantes, independientemente de su grado de sensibilización, con buenos resultados a corto plazo que relacionan con una menor incidencia de episodios de rechazo agudo¹⁷. Dafoe y cols. utilizan OKT3 de forma profiláctica en pacientes con prueba cruzada positiva y observan una elevada tasa de función retrasada del injerto y una menor incidencia de rechazo agudo, que aparece de forma tardía²⁷. En casos aislados se han utilizado protocolos de preconditionamiento consistentes en diferentes combinaciones, según grupos, de globulina hiperinmune, plasmaféresis, inmunoadsorción, anticuerpos monoclonales anti-CD20 o la esplenectomía que han permitido la realización de trasplantes con injertos de donantes vivos HLA-incompatibles^{14,16} y ABO-incompatibles²⁸⁻³⁰.

Finalmente, no podemos olvidar que el desarrollo de tácticas de asignación preferencial en lista de espera en función del porcentaje de anticuerpos frente al panel, como la placa nacional de hiperinmunizados, sigue siendo junto con las nuevas estrategias inmunosupresoras un eficaz instrumento que ha permitido aumentar las posibilidades de trasplante de los pacientes sensibilizados con resultados satisfactorios^{16,31}.

En los pacientes de nuestra serie, utilizamos globulinas antilinfocitarias y en un caso OKT3, seguidos de una pauta de inmunosupresión convencional. La incidencia de función retrasada del injerto fue elevada tal y como indica la literatura, no obstante la baja incidencia de rechazo agudo observado pondría de manifiesto el papel beneficioso que ejerce el tratamiento de inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico, sensibilizados y con alguna prueba cruzada positiva. El alto índice de sospecha clínica y la realización de biopsias precoces permitió el diagnóstico y tratamiento precoz del episodio de rechazo agudo con buena respuesta. Hubiera sido interesante poder investigar la presencia de depósitos de C4d en las muestras histológicas, así como de anticuerpos donante específicos para descartar la existencia de rechazo humoral, tanto en este paciente como en el paciente que pre-

sentó fallo primario del mismo y también en el caso de la pérdida por nefropatía crónica del injerto, dado el papel que la respuesta inmune humoral puede generar en la patogénesis de la misma³². En cuanto al curso de los injertos funcionantes, y a pesar de la elevada incidencia de necrosis tubular aguda, todos ellos han presentado una buena evolución global a los tres años de seguimiento. La función renal se ha mantenido estable a lo largo del tiempo con cifras de creatinina sérica en el rango de la normalidad, mínima proteinuria y baja morbilidad.

En nuestra limitada experiencia, el trasplante renal en pacientes de alto riesgo inmunológico puede efectuarse en presencia de una prueba cruzada positiva, con aceptables expectativas de éxito gracias a los actuales protocolos de inmunosupresión sin efectos secundarios relevantes. El mantener una alto índice de sospecha clínica ante las eventuales complicaciones permitiría establecer un diagnóstico y tratamiento precoces de las mismas y mejorar así los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Mac Cune TR, Thacker LR, Blanton JW, Adams PL: Sensitized patients require sharing of highly matched kidneys. *Transplantation* 73: 1891-1986, 2002.
- Takemoto SK: Sensitization and crossmatch. *Clin Transpl* 417-32, 1995.
- Thibaudin D, Alamartine E, Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F: Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 13: 711-715, 1998.
- Baron C, Pastural M, Lang P, Bentabet R, el-Kassar N, Seror T y cols.: Long-term kidney graft survival across a positive historic but negative current sensitized cross-match. *Transplantation* 73: 232-236, 2002.
- Akalin E, Ames S, Sehgal V, Fotino M, Daly L, Murphy B y cols.: Intravenous immunoglobulin and thymoglobulin facilitate kidney transplantation in complement-dependent cytotoxicity B-cell and flow cytometry T- or B- cell crossmatch-positive patients. *Transplantation* 76: 1444-1447, 2003.
- Noreen HJ, McKinley DM, Gillingham KJ, Matas AJ, Segall M: Positive remote crossmatch: impact on short-term and long-term outcome in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 75: 501-505, 2003.
- Scornick JC, Clapp W, Patton PR, Van der Werf WJ, Hemming AW, Reed AI y cols.: Outcome of kidney transplants in patients known to be flow cytometry crossmatch positive. *Transplantation* 71: 1098-1102, 2001.
- Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ, Harding M, Cook GT: Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* 2: 1240-3, 1982.
- Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyanda D, y cols.: Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 76: 631-636, 2003.
- Coupe S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D y cols.: Ten-year survival of second kidney transplants: Impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 64: 674-680, 2003.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MM, Cavallo T y cols.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713-723, 1999.
- Charpentier BM, Hiesse Ch, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A y cols.: How to deal with the hyperimmunized potential recipients. *Kidney Int* 42: S-176-S-181, 1992.
- Fuggle SV, Martin S: Toward performing transplantation in highly sensitized patients. *Transplantation* 78: 186-189, 2004.
- Urra JM, De la Torre M, Alcázar R, Peces R, Ferreras I, García-Chico P: Variable in vitro inhibition of HLA-specific allo-antibody-mediated cytotoxicity by intravenous human immunoglobulin. *Transpl Proc* 30: 4177-4179, 1998.
- MT Naya, Garrido G, Cuende N, Cañon J, Miranda B: Donación y trasplante renal en España durante el 2002. *Nefrología* 5: 399-414, 2003.
- Doxiadis II, De Meester J, Smits JM, Witvliet M, de Lange P, Persijn GG y cols.: The impact of special programs for kidney transplantation of highly sensitized patients in Eurotransplant. *Clin Transpl* 115-20, 1998.
- Schweitzer WJ, Wilson JS, Fernández-Vina M, Fox M, Gutiérrez M, Wiland A y cols.: A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 70: 1531-1536, 2000.
- Gebel HM, Bray RA: Sensitization and sensitivity. *Transplantation* 69: 1370-1374, 2000.
- Taylor CJ, Smith SI, Morgan CH, Stephenson S, Key T, Jones P y cols.: Selective omission of the donor cross-match before renal transplantation. *Transplantation* 69: 719-723, 2000.
- Iwaki Y, Terasaki PI: Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation: evidence for hidden hyperacute rejection. *Clin Transpl* 1: 125-131, 1987.
- European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transpl* 15 (S7): 56-57, 2000.
- Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Valentín N, Paitier C, Giral-Classe M, Curry S y cols.: Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation. *Transplantation* 75: 477-482, 2003.
- Bittencourt MC, Rebibou JM, Saint-Hillier Y, Chabod J, Dupont I, Chalopin JM y cols.: Impaired renal graft survival after a positive b-cell flow cytometry crossmatch. *Nephrol Dial Transpl* 13: 2059-2064, 1998.
- Mahoney RJ, Taranto S, Edwards E: B-cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States transplant recipients. *Hum Immunol* 63: 324-335, 2002.
- Karpinsky M, Rush D, Jeffery J, Exner M, Regele H, Dancea S y cols.: Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative anti-human globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. *J Am Soc Nephrol* 12: 2807-14, 2001.
- Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, y cols.: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, Immunopathology and Pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 12: 2482-2489, 2001.
- Dafoe DC, Bromberg JS, Grossman RA, Tomaszewski JE, Zmijewski CMPerloff LJ, y cols.: Renal transplantation despite a positive antiglobulin crossmatch with and without profilactic OKT3. *Transplantation* 51: 762-8, 1991.
- Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S: Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 74: 1207-1210, 2002.
- Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T y cols.: Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 65: 224-228, 1998.
- Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, y cols.: Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 79: 696-701, 2005.
- Comité de Expertos ONT-SEN-1995: Plan nacional de intercambio renal para trasplante de pacientes hiperinmunizados. Organización Nacional de Trasplante. *Nefrología* XV (Supl. 3): 69-71, 1995.
- Sijpkens YW, Joosten SA, Wong M, Dekker FW, Benediktsson H, Bajema IM, y cols.: Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney Int* 65: 2409-2418, 2004.