

## Monitorización secuencial de las subpoblaciones linfocitarias-T mediante anticuerpos monoclonales en el postrasplante precoz

J. M. GRIÑO, A. CARALPS, R. SABATER, M. MESTRE, E. BUENDIA, J. MILA, A. M. CASTELAO, S. GIL-VERNET y J. ALSINA.

Hospital de Bellvitge «Prnceps d'Espanya». L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

### RESUMEN

Se han monitorizado las subpoblaciones linfocitarias T mediante el uso de anticuerpos monoclonales de la serie OKT, de forma secuencial cada 24-48 horas en el postoperatorio precoz, tras el trasplante renal. Los pacientes eran tratados con azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg/día y no recibían esteroides de manera profiláctica tras la cirugía, administrándolos únicamente cuando aparecía la crisis de rechazo (CR). Se han estudiado 40 episodios de insuficiencia renal (IR) en 34 pacientes. El 78 % de los episodios de IR (todos ellos CR) en 27 pacientes se asociaron a un incremento del cociente OKT4/OKT8 con respecto a los valores previos, y descendió tras los esteroides ( $1,4 \pm 0,7$  antes CR;  $2,8 \pm 0,9$  CR;  $1 \pm 0,4$  tras esteroides). El 90 % de los episodios evolucionaron favorablemente.

El 22 % de los episodios de IR, de los cuales todos menos uno eran CR, se presentaron sin incrementarse el cociente OKT4/OKT8 con respecto a los valores previos y sin registrarse variación tras los esteroides ( $0,9 \pm 0,5$  antes CR;  $0,8 \pm 0,6$  CR;  $0,9 \pm 0,4$  tras esteroides). El 55 % de estos episodios evolucionaron favorablemente. Dos de estos pacientes con bajos cocientes sufrieron infecciones graves.

Nuestros resultados muestran que la mayoría de los CR se asocian a una elevación del cociente OKT4/OKT8 que desciende tras el tratamiento esteroideo lo que se correlaciona con una buena evolución del injerto. Existen episodios de IR sin ascenso del cociente OKT4/OKT8 y sin variaciones tras los esteroides que comportan un peor pronóstico para el injerto.

Bajos cocientes OKT4/OKT8 aumentan el riesgo de infección.

Palabras clave: Linfocitos T. Rechazo. Trasplante renal.

### SEQUENTIAL STUDY OF T-LYMPHOCYTE SUBJECTS IN RENAL TRANSPLANTATION

#### SUMMARY

A sequential study of T-lymphocyte subpopulations was performed using monoclonal antibodies (OKT series) every 24-48 hours during the early postoperative period following renal transplantation. Patients were treated with azathioprine at doses of 2.5 mg/kg/day and did not receive prophylactic steroids after surgery. Steroids were given only when rejection (R) was diagnosed.

We have studied 40 renal failure episodes (RFE) in 34 patients. Seventy eight percent of RFE (all of them were R), in 27 patients, were associated with an increase after steroid treatment ( $1.4 \pm 0.7$  preR;  $2.8 \pm 0.9$  R;  $1 \pm 0.4$  post-steroids). Ninety percent of these episodes fared well. In twenty two percent of RFE (all but one were R) there was neither an increase of OKT4/OKT8 ratio nor any variation following steroids ( $0.9 \pm 0.5$  pre R;  $0.8 \pm 0.6$  R;  $0.9 \pm 0.4$  post-steroids).

In 55 % of these RFE the graft outcome was favourable. Two patients with low ratios in this group suffered severe infections.

Our results show that the majority of rejection episodes were associated with an increase in OKT4/OKT8 cell ratio, followed by a decrease, secondary to the steroid treatment, well correlated with good graft prognosis. There are some RFE without any increase of OKT4/OKT8 cell ratio with poorer graft prognosis.

Low OKT4/OKT8 cell ratio increase the risk of infection.

Key words: T-Lymphocyte. Rejection. Renal Transplantation.

## INTRODUCCION

Los mecanismos inmunitarios que intervienen en el rechazo del injerto renal, restan en parte desconocidos. En la respuesta inmune del receptor frente al aloinjerto desempeñan un importante papel el sistema de las células supresoras y «helper»<sup>1-3</sup>. El estudio en sangre periférica de los linfocitos T totales se había descrito útil en la monitorización inmunológica del trasplante de riñón<sup>4</sup>. La introducción de los anticuerpos monoclonales ha permitido determinar las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, que parecen jugar un importante papel en relación con el rechazo<sup>5</sup>.

El objetivo del presente estudio es monitorizar de forma secuencial las subpoblaciones linfocitarias T tras el trasplante renal, y evaluar si sus variaciones tienen un valor predictivo de la crisis de rechazo, si sirven para determinar la respuesta inmunológica al tratamiento esteroideo, así como ver si existe alguna relación entre aquellas variaciones y la evolución del injerto y del receptor.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado las subpoblaciones linfocitarias T en 18 voluntarios sanos y 27 pacientes urémicos en programa de hemodiálisis, que constituyen los grupos control, para obtener valores de referencia. Asimismo se han determinado dichas subpoblaciones en 34 enfermos receptores de un trasplante renal. Se excluyeron del estudio aquellos receptores que padecían una enfermedad sistémica. A los pacientes se les administraban 3 mg/kg. de azatioprina inmediatamente antes del trasplante. Posteriormente recibían la azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg/día que se reducía ante la aparición de leucopenia o infección grave. Los pacientes no recibían corticosteroides de modo profiláctico en el postoperatorio inmediato, sino cuando aparecía la crisis de rechazo. El diagnóstico de rechazo se basa en los datos clínicos, bioquímicos, isotópicos (<sup>131</sup>I-hipuran)<sup>6</sup>, mediante linfocitos o plaquetas autólogas marcadas con In<sup>111</sup>-oxina<sup>7-9</sup>, y en algunos casos histológicos. La crisis de rechazo fue tratada con prednisona oral a dosis inicial de 5 mg/kg., que se reduce progresivamente para alcanzar un mg/kg. a los 15 días, 0,5 mg/kg. 30 días más tarde, y 0,25 mg/kg. a los dos meses y medio, estableciéndose como dosis de mantenimiento. En algunas crisis de rechazo, consideradas como graves, se administró inicialmente de 1 a 2 bolos de 0,5 a 1 g. de metilprednisolona endovenosa.

La determinación de las subpoblaciones linfocitarias T en sangre periférica se inició inmediatamente antes o después del trasplante renal y se continuó cada 24-48 horas con un mínimo de 3 determinaciones semanales durante un período de 6 semanas. Ante una sospecha de rechazo se aplicó la pauta inicial.

La determinación de las subpoblaciones linfocitarias T se efectuó por el método de inmunofluorescencia indirecta mediante el uso de anticuerpos monoclonales de las series OKT (Ortho Pharmaceutical Corporation, N. J. USA): OKT3 que reacciona con los linfocitos T totales, OKT4 que reacciona con la subpoblación linfocitaria T «helper», OKT8 con la subpoblación linfocitaria T supresora/citotóxica; antisero de cabra antirratón marcado con fluorescencia (Mely Laboratories) (dilución de trabajo 1/20). La metodología de trabajo se describe a continuación. Extracción de 10 ml. de sangre venosa periférica heparinizada a las 8 horas; separación de los linfocitos mediante gradiente de ficoll-hipaque (d = 1.077). La suspensión linfocitaria se lava dos veces con medio de cultivo (RPMI-1640, suero fetal de ternera

al 5 % y tampón Hepes). A una alícuota de 200 µl de la suspensión de células que contiene 1,10<sup>6</sup> linfocitos se le añade 100 µl del anticuerpo de la serie OKT, y se incuba durante 30 min. a 4° C. Se procede a dos lavados con PBS (pH 7,5) a 4° C. Posteriormente, se efectúa una segunda incubación durante 30 min. a 4° C con 100 µl de anticuerpo de cabra antirratón marcado con fluoresceína. A continuación se lavan todas las alícuotas con PBS. Se resuspenden las células con una gota de medio de montaje (glicerol 30 %). Se examina al microscopio de epifluorescencia Zeiss una gota de esta suspensión. Se cuentan 200 células en cada preparación.

La proporción de células OKT3+, OKT4+ y OKT8+ se expresaron en forma de porcentaje respecto al total de células mononucleadas contadas en cada campo. Se excluyeron del estudio aquellos casos en que la cifra de células OKT3+ fuera inferior al 10 %. El balance entre la subpoblación OKT4+ y OKT8+ se expresó según un cociente OKT4+/OKT8+. Dicho cociente se consideró como el índice principal para valorar la evolución de la relación entre las dos subpoblaciones.

El cociente OKT4/OKT8 se determinó de manera secuencial y sus variaciones se correlacionaron con la aparición de los episodios de rechazo (o más ampliamente, de insuficiencia renal), con la respuesta al tratamiento antirrechazo, la evolución del injerto y la aparición de infecciones en el receptor.

La valoración estadística de los resultados se efectuó mediante el test de Student-Fisher.

## RESULTADOS

Los resultados de las subpoblaciones linfocitarias obtenidos en 18 sujetos sanos y en 27 pacientes urémicos en hemodiálisis se expresan en la tabla I. El porcentaje de células OKT4 es similar en los sujetos sanos y pacientes urémicos. Sin embargo, se aprecia un moderado aumento de la subpoblación OKT8 en los individuos urémicos con respecto a los controles normales, lo que se traduce en una ligera disminución del cociente OKT4/OKT8 en urémicos. Estos resultados son similares a los referidos por otros autores<sup>10,11</sup>. Se han monitorizado 40 episodios de insuficiencia renal en 34 pacientes. Treinta y nueve episodios fueron etiquetados como crisis de rechazo y tratados con elevadas dosis de esteroides. Un único episodio de insuficiencia renal que comportó la anulación funcional del injerto, se presentó en el contexto de una severa neumonitis intersticial y el paciente no recibió tratamiento antirrechazo. Según el comportamiento del cociente OKT4/OKT8 en relación con el episodio de insuficiencia renal se han diferenciado dos grupos.

TABLA I

### VALORES EN SANGRE PERIFERICA DE LAS SUBPOBLACIONES T SEGUN SU REACTIVIDAD CON ANTICUERPOS MONOCLONALES OKT

	Sujetos sanos (n = 18)	Pacientes urémicos (n = 27)
OKT3 .....	72,3 ± 4,2	67,4 ± 7,1
OKT4 .....	44,4 ± 3,9	43,1 ± 7,5
OKT8 .....	26 ± 1,7	28,2 ± 5,1
OKT4/OKT8 .....	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,4

% de células reactivas (valores medios ± DE).

**Grupo 1. Ascenso del cociente OKT4/OKT8 en relación con el episodio de insuficiencia renal**

En un primer grupo se observó un ascenso del cociente OKT4/OKT8, en relación a los valores previos, asociado al episodio de insuficiencia renal. Ello sucedió en 31 episodios (78 %) todos ellos diagnosticados y tratados como rechazos, en 27 pacientes.

Los valores del cociente OKT4/OKT8 y de las distintas subpoblaciones linfocitarias detectadas en el primer grupo en relación con el rechazo se detallan en la tabla II.

Sin evidencia de crisis de intolerancia los cocientes OKT4/OKT8 son similares a los del grupo de pacientes urémicos. Asociado a las crisis de rechazo se observa un aumento significativo del cociente OKT4/OKT8 con respecto a los valores previos. Los valores del cociente en el momento del rechazo también resultan significativamente superiores en relación con los valores del cociente hallados en pacientes urémicos ( $2,8 \pm 0,9$  vs  $1,4 \pm 0,4$ ,  $p < 0,0001$ ). Después del tratamiento con elevadas dosis de esteroides se aprecia un descenso significativo del cociente OKT4/OKT8 que en algunos casos llega a invertirse. Este descenso del cociente se produjo en la mayoría de los casos a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento antirrechazo. En 12 casos se observó posteriormente un ascenso transitorio del cociente OKT4/OKT8 al reducir las dosis de esteroides (en la mayoría de ellos al alcanzar la dosis de un mg/kg/día de prednisona) sin ninguna evidencia de rechazo. Al estudiar las subpoblaciones linfocitarias en relación con los episodios de rechazo en este grupo se observan grandes variaciones individuales. Globalmente consideradas se aprecia un descenso significativo de la subpoblación OKT8+ asociada al rechazo. Tras el tratamiento esteroideo se aprecia un descenso significativo de las células OKT3+ y OKT4+, pero no de las OKT8+. La figura 1 ilustra el caso de un receptor de trasplante renal de cadáver. En el postoperatorio acompañando el rechazo se observa un ascenso del cociente OKT4/OKT8 debido a un ascenso de la subpoblación OKT4, y a un descenso de las células OKT8. Tras los esteroides debido sobre todo a una caída de la subpoblación OKT4, desciende el

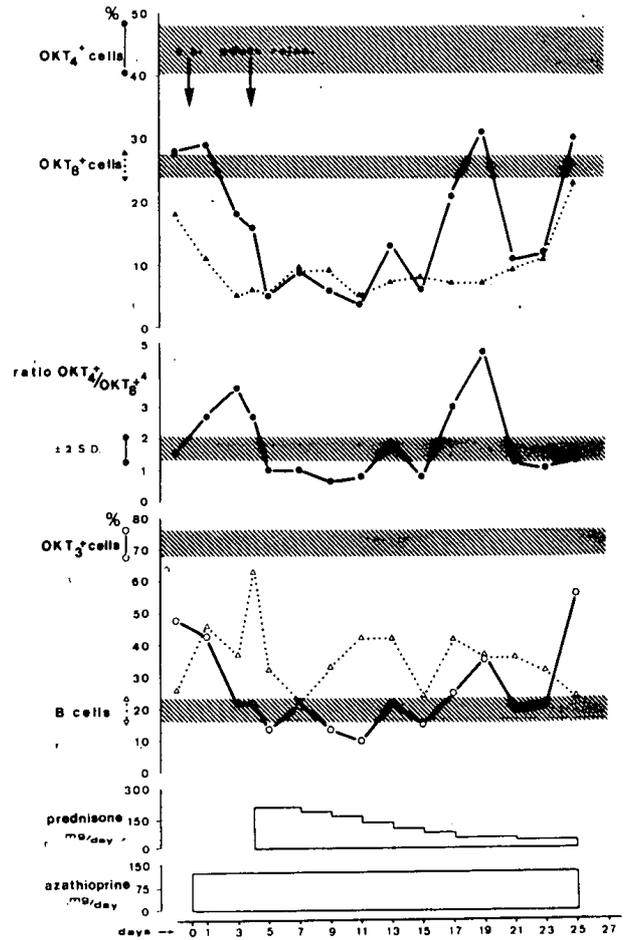


Fig. 1.—Ascenso del cociente OKT4/OKT8 en el momento del rechazo que desciende después del tratamiento esteroideo (véase texto).

cociente e incluso llega a invertirse, para ascender posteriormente debido a un marcado ascenso de las células OKT4, que desciende ulteriormente, retornando el cociente a valores normales. La figura 2 ilustra el caso de una paciente de 46 años de edad que recibió un trasplante renal de cadáver. El ascenso del cociente OKT4/OKT8 en el momento del rechazo es debido sobre todo a un descenso de las células OKT8+. Tras el tratamiento esteroideo el cociente OKT4/OKT8 desciende e incluso se invierte, debido al descenso de las células OKT4+, sin apenas variación de las células OKT8+. El

TABLA II

**GRUPO 1: VALORES MEDIOS DEL COCIENTE OKT4/OKT8 Y DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN RELACION CON EL RECHAZO Y TRATAMIENTO ESTEROIDEO (31 crisis de rechazo)**

	Pre R	↑ Δ X̄	R	↓ Δ X̄	Post-Tr
OKT4/OKT8	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,6 p < 0,0001	2,8 ± 0,9	1,7 ± 0,9 p < 0,0001	1 ± 0,4
OKT3	42,7 ± 16,5	NS	37,8 ± 15	p < 0,05	32,2 ± 14,8
OKT4	23,5 ± 12,3	NS	28,5 ± 12,6	p < 0,0001	16,3 ± 9,6
OKT8	17,9 ± 8	p < 0,0001	11 ± 5,8	p < 0,0001	15,8 ± 8,5

Valores medios ± DE. Pre R = antes del rechazo. R = rechazo. Post-Tr = tras tratamiento esteroideo. ↑ Δ X̄ = incremento medio. ↓ Δ X̄ = descenso medio.

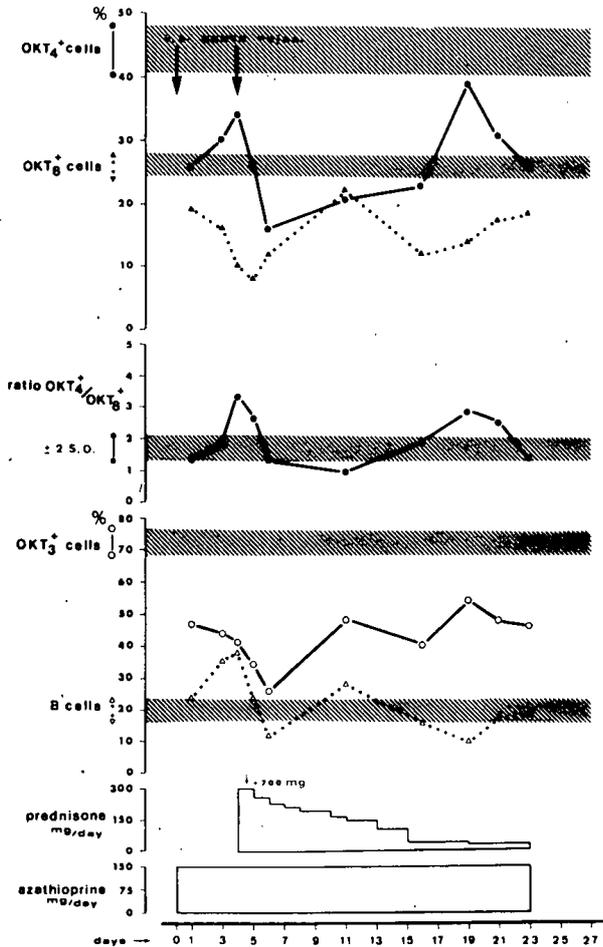


Fig. 2.—El incremento del cociente OKT4/OKT8 en el momento del rechazo es debido a una caída en los valores de OKT8 que permanecen prácticamente invariables tras los esteroides (véase texto).

nuevo ascenso del cociente no se acompaña de rechazo.

De los 31 episodios de rechazo de este grupo, 12 se presentaron bajo tratamiento esteroideo previo y 19 sin recibir prednisona.

La evolución fue buena en 28 episodios (90 %) y mala en 3 (10 %), comportando la pérdida del injerto.

**Grupo 2. Sin variación del cociente OKT4/OKT8 en relación con el episodio de insuficiencia renal**

En un segundo grupo de 9 episodios de insuficiencia renal (22 %), en 8 enfermos, no se observó ascenso del cociente OKT4/OKT8, en relación con los valores previos. En todos estos episodios, excepto uno, se aplicó tratamiento antirrechazo. Los valores del cociente OKT4/OKT8 y de las distintas subpoblaciones en relación con el rechazo en este grupo se detallan en la tabla III. No existe variación del cociente OKT4/OKT8 en relación con el rechazo ni tampoco después del tratamiento esteroideo. Los valores del cociente OKT4/OKT8 acompañando al rechazo en este grupo resultan significativamente inferiores a los valores hallados en pacientes urémicos ( $0,8 \pm 0,6$  vs  $1,4 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ). Tras el tratamiento antirrechazo existe un descenso significativo de las células OKT3+, sin observarse ninguna variación significativa de las subpoblaciones OKT4 y OKT8.

De los 9 episodios de insuficiencia renal, 4 se presentaron bajo tratamiento previo con prednisona y 5 sin la administración de esteroides.

La evolución del injerto fue buena en 5 episodios (55 %) y mala en 4 (45 %). De estos 4 episodios, en uno se trataba de una paciente que presentó un rechazo vascular agudo acelerado en el contexto de una infección por citomegalovirus. Dentro de este grupo 2 hemos observado los dos únicos episodios de infecciones severas entre los 34 pacientes. Un paciente tras un tratamiento inicial antirrechazo con buena respuesta cursó con cocientes OKT4/OKT8 persistentemente bajos ( $< 0,5$ ) instaurándose una severa neumonitis intersticial por lo que se retiró la inmunosupresión; bajo estos mismos cocientes 5 días después apareció una anulación funcional del injerto sin recibir el enfermo un nuevo tratamiento antirrechazo, no permitiendo la situación clínica del paciente la obtención de tejido renal. Otro paciente debutó con un primer episodio de rechazo con valores del cociente OKT4/OKT8 de 0,9. El rechazo respondió favorablemente con dosis iniciales de 3 mg/kg. de pred-

TABLA III

**GRUPO 2: VALORES MEDIOS DEL COCIENTE OKT4/OKT8 Y DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN RELACION CON EL RECHAZO Y TRATAMIENTO ESTEROIDEO (8 crisis de rechazo)**

	Pre R		R		Post-Tr
OKT4/OKT8	$0,9 \pm 0,5$		$0,8 \pm 0,6$		$0,9 \pm 0,4$
		NS		NS	
OKT3	$43,1 \pm 14,8$		$38,8 \pm 12$		$30,4 \pm 10,4$
		NS		$p = 0,05$	
OKT4	$20,8 \pm 11,4$		$15,7 \pm 8,3$		$15 \pm 5,7$
		NS		NS	
OKT8	$22,7 \pm 8,6$		$24,1 \pm 12,3$		$17,1 \pm 6,7$
		NS		$p = 0,049$	

Valores medios  $\pm$  DE.

nisona oral, manteniéndose el cociente siempre inferior a la unidad, hasta un mes después en que apareció sepsis por *Listeria monocytogenes* que se resolvió con ampicilina endovenosa.

Al comparar el cociente OKT4/OKT8 en el momento del rechazo en relación con la evolución del injerto, se observa, sin tener en cuenta al grupo al que pertenezca el episodio, que el cociente medio OKT4/OKT8 de los episodios que evolucionan favorablemente es significativamente superior al de los que lo hacen desfavorablemente ( $2,5 \pm 1,1$  vs  $1,5 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ).

## DISCUSION

La monitorización de las subpoblaciones linfocitarias T se ha descrito útil para reflejar el estado inmune del receptor de un trasplante renal. Diversos autores han referido<sup>5,10,12</sup> que cocientes OKT4/OKT8 elevados se asocian con mayor frecuencia a rechazo, y así para Cosimi y cols.<sup>12</sup> la aparición de rechazo es rara con cocientes inferiores a 1,3; en estos casos, por el contrario, es frecuente la infección oportunista<sup>13</sup>.

En nuestro trabajo más que tener en cuenta valores de referencia del cociente OKT4/OKT8, y su relación con el rechazo, hemos considerado principalmente las variaciones evolutivas individuales del cociente y su relación con la aparición de la crisis de intolerancia. El 78 % de los episodios de insuficiencia renal, todos ellos crisis de rechazo, se asociaron con un aumento en el cociente OKT4/OKT8 como ya se ha referido previamente<sup>14</sup>. Por otra parte el valor medio del cociente OKT4/OKT8 en estos episodios antes de iniciar el tratamiento antirrechazo es significativamente superior al cociente medio hallado en pacientes urémicos ( $2,8 \pm 0,9$  vs  $1,4 \pm 0,4$ ). Este ascenso del cociente en el momento del rechazo parece debido a un moderado descenso de la subpoblación OKT8 que puede ser atribuible a un secuestro de células OKT8 en el injerto<sup>15,16</sup>. Después del tratamiento el descenso del cociente es debido a un descenso de la subpoblación OKT4+. En ninguno de estos casos hubo evidencia de infección.

Por otra parte el 22 % de los episodios de insuficiencia renal (crisis de rechazo todos ellos, excepto uno) se presentaron sin ascenso del cociente OKT4/OKT8 en relación a los valores previos. Asimismo este cociente en el momento de la insuficiencia renal resultaba significativamente inferior en relación con los valores hallados en los pacientes urémicos ( $0,8 \pm 0,6$  vs  $1,4 \pm 0,4$ ). Tampoco hubo variación del cociente tras el tratamiento antirrechazo. Dos de estos episodios de insuficiencia renal se asociaron a infección concomitante.

En nuestras series previas más reducidas sólo registramos crisis de rechazo asociadas a aumento del cociente OKT4/OKT8<sup>17,18</sup>, pero al ampliar el número de casos nuestros resultados se asemejan a los referidos por CHATENOUD y cols.<sup>19</sup>.

En cuanto al pronóstico, el 90 % de los episodios de

insuficiencia renal que cursaron con ascenso del cociente evolucionaron favorablemente. Por el contrario, sólo un 55 % de los episodios que se presentaron sin ascenso del cociente OKT4/OKT8 tuvieron buena evolución. Además al valorar los cocientes medios OKT4/OKT8 de aquellos episodios de insuficiencia renal que evolucionan mal, globalmente considerados, en comparación con los que evolucionan bien, resultan significativamente superiores los de los episodios con buena evolución con respecto a los que lo hacen desfavorablemente. Es decir, la aparición de insuficiencia renal sin incremento del cociente OKT4/OKT8 orienta hacia una mala evolución del injerto. Ello concuerda con lo referido por otros autores. Así para COLVIN y cols.<sup>20</sup> el 90 % de los episodios de insuficiencia renal que aparecen en combinación con cocientes inferiores a 1, evolucionan desfavorablemente; y por el contrario cuando el episodio de alteración funcional del injerto se asocia a cocientes superiores a 1, se alcanza una supervivencia del injerto del 95 %. Para VAN ES y cols.<sup>21</sup> la aparición de rechazo con cocientes OKT4/OKT8 bajos indica mal pronóstico. La importancia patogenética de estos hallazgos inmunológicos en estos episodios resta por aclarar. Se ha sugerido que estos rechazos irreversibles con cocientes OKT4/OKT8 bajos puedan reflejar un número elevado de células OKT8 citotóxicas<sup>21</sup>. Se ha invocado que ello podría ser debido a la estimulación de las células OKT8 por células infectadas por citomegalovirus o bien a la infección de las células OKT8 + por citomegalovirus coportándose éstas como esencialmente citotóxicas<sup>19</sup>. En uno de nuestros casos el rechazo apareció en el contexto de una infección por citomegalovirus.

Dentro del grupo con bajos cocientes OKT4/OKT8 hemos registrado los 2 únicos episodios de infección clínicamente graves. En ambos casos los cocientes OKT4/OKT8 eran extremadamente bajos, similares a los hallados en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>22</sup>. Algunos autores no han hallado correlaciones entre los cocientes OKT4/OKT8 con los episodios de insuficiencia renal<sup>23-25</sup>, pero tal como apuntan COLVIN y cols.<sup>20</sup> ello puede ser debido a gran número de factores tales como las pautas distintas de inmunosupresión, factores técnicos, tiempo de estudio después del trasplante, siendo muy importante efectuar determinaciones frecuentes de forma seriada y sobre todo justo antes de iniciar el tratamiento antirrechazo.

En conclusión, diremos que la mayoría de los episodios de rechazo se asocian a una elevación del índice OKT4/OKT8 que desciende tras el tratamiento antirrechazo lo que se correlaciona con una buena evolución del injerto. Existe un grupo de episodios de insuficiencia renal que se presentan con bajos cocientes sin variaciones tras el tratamiento esteroideo y con un peor pronóstico del injerto. Ello quizás traduzca etiopatogenias distintas entre ambos tipos de episodios de insuficiencia renal. Las infecciones clínicamente severas se asocian a cocientes bajos.

Sin duda el estudio de las subpoblaciones linfocitarias representan un gran avance en la monitorización inmunológica de los receptores de un trasplante renal si bien, como se ha visto, quedan puntos importantes por dilucidar. La introducción de anticuerpos monoclonales que detecten de manera más específica subpoblaciones linfocitarias con un comportamiento funcional uniforme, el estudio profundo de la acción de los agentes inmunosupresores, la detección de rechazos que puedan resultar subclínicos y la comprensión del papel que puedan jugar los agentes infecciosos (especialmente los virus) en la modulación de la respuesta inmune pueden contribuir a conocer complejos fenómenos inmunológicos que se producen entre el receptor y el injerto.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DORSCH, S., y ROSER, B.: «Suppressor cells in transplantation tolerance». *Transplantation*, 33: 518-524, 1982.
2. CHARPENTIER, B. M.; LANG, Ph.; MARTIN, B., y FRIES, D.: «Specific recipient-donor unresponsiveness mediated by suppressor cell system in human kidney allograft tolerance». *Transplantation*, 33: 470-477, 1982.
3. CHARPENTIER, B.; LANG, Ph.; MARTIN, B., y FRIES, D.: «Evidence for suppressor cell system in human kidney allograft tolerance». *Transplant. Proceed.*, 13: 90-94, 1981.
4. COSIMI, A. B.; WORTIS, H. H.; DELMONICO, F. L., y RUSSELL, P. S.: «Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: Importance of T cell monitoring». *Surgery*, 80: 155-163, 1981.
5. COSIMI, A. B.; BURTON, R. C.; COLVIN, R. B.; HANSEN, W. P., y GOLDSTEIN, G.: «Immunological monitoring and immunosuppression with monoclonal antibodies to human T-cell subsets». En: *Transplantation and Clinical Immunology XIII, Proceeding of the thirteenth International Course, Lyon, 1981, volume XIII*, pp. 234-241. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981.
6. MARTIN-COMIN, J.; RICART, Y.; GRIÑO, J. M.; ROMERO, R.; IBERN, A., y SIURANA, R.: «Utilidad del índice de extracción de Hippuran I-131 en el control del trasplante renal». *Rev. Esp. Med. Nucl.*, 2: 53-56, 1983.
7. GRIÑO, J. M.; CARALPS, A.; MARTIN-COMIN, J.; ROCA, M.; CASTELAO, A. M.; NOGUES, R.; ANDRES, E., y ALSINA, J.: «Linfocitos autólogos marcados con <sup>111</sup>In-oxina en el diagnóstico del rechazo en el trasplante renal». XIV Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, Alicante, 1982.
8. GRIÑO, J. M.; ALSINA, J.; MARTIN, J.; ROCA, M.; CASTELAO, A.; ROMERO, R., y CARALPS, A.: «Indium-111 labeled autologous platelets as a diagnostic method in kidney allograft rejection». *Transplant. Proceed.*, 14: 198-200, 1982.
9. GRIÑO, J. M.: «Plaquetas y linfocitos autólogos marcados con <sup>111</sup>In el diagnóstico del rechazo del injerto renal». En: *Trasplante Renal, A. Caralps y otros (edit.)*, pp. 291-296, Toray, Barcelona, 1983.
10. CHATENOUD, L.; KREIS, H.; JUNGERS, P., y BACH, J. F.: «The effect of immunosuppressive agents on T-cell subsets, as evaluated by use of monoclonal anti-T-cells antibodies». En: *Second International Symposium on Immunologic Monitoring of the transplant patient*. Pp. 131-136, Cohen, Van Rood, Stiller (eds.) Grune & Stratton, New York, 1981.
11. LORTAN, J. E.; KIEPIELA, P.; COOVADIA, H. M., y SEEDAT, J.: «Suppressor cells assayed by numerical and functional test in chronic renal failure». *Kidney Int.*, 22: 192-197, 1982.
12. COSIMI, A. B.; COLVIN, R. B.; BURTON, R. C.; RUBIN, R. H.; HOLDSTEIN, G.; KUNG, P. C.; HANSEN, W. P.; DELMONICO, F. L., y RUSSELL, P. S.: «Monoclonal antibodies for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts». *N. Engl. J. Med.*, 305: 308-314, 1981.
13. SCHOOLEY, R. T.; HIRSCH, M. S.; XOLVIN, R. B.; COSIMI, A. B.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; MCCCLUSKEY, R. T.; BURTON, R. C.; RUSSELL, P. S.; HERRIN, J. T.; DELMONICO, F. L.; GIORGI, J. V.; HENLE, W., y RUBIN, R. H.: «Association of herpesvirus infections with T-lymphocyte-subset alterations glomerulopathy, and opportunistic infections after renal transplantation». *J. Engl. J. Med.*, 308: 307-313, 1983.
14. KREIS, H.; CHKOFF, N.; DROZ, D.; NOEL, L. H.; TOLANI, M.; DESCAMPS, J. M.; CHATENOUD, L., y CROSNIER, J.: «Antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el trasplante de riñón de cadáver». En: *Trasplante Renal. A Caralps y otros (edit.)*, pp. 398-406, Toray, Barcelona, 1983.
15. HAMMER, C.; LAND, W.; STADLER, J.; KOLLER, C., y BRENDEL, W.: «Lymphocyte subclasses in rejecting kidney grafts detected by monoclonal antibodies». *Transplant. Proceed.*, 15: 336-360, 1983.
16. HANCOCK, W. W.; THOMSON, N. M., y ATKINS, R. C.: «Monoclonal antibody analysis of interstitial cell infiltrate during human renal allograft rejection». *Transplant. Proceed.*, 15: 352-355, 1983.
17. GRIÑO, J. M.; MESTRE, M., y BUENDIA, E.: «Monitorización inmunológica del trasplante renal mediante el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las subpoblaciones linfocitarias». En: *Trasplante Renal. A Caralps y otros (edit.)*, pp. 271-276, Toray, Barcelona, 1983.
18. GRIÑO, J. M.; CARALPS, A.; MESTRE, M.; BUENDIA, E.; CASTELAO, A. M.; SABATER, R.; GIL-VERNET, S., y ALSINA, J.: «Monoclonal antibodies for sequential monitoring of T-cell subsets in renal allograft recipients». En: *Transplantation and Clinical Immunology XV, Proceeding of the fifteenth International Course, Lyon, 1983, volume XV*, p. 271, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
19. CHATENOUD, L.; CHKOFF, N.; KREIS, H., y BACH, J. F.: «Interest in and limitations of monoclonal anti-T-cell antibodies for the follow-up of renal transplant patients». *Transplantation*, 36: 45-50, 1983.
20. COLVIN, R. B.; COSIMI, A. B.; BURTON, R. C.; DELMONICO, F. L.; JAFFERS, G.; RUBIN, R. H.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; GIORGI, J. V.; MCCCLUSKEY, R. T., y RUSSELL, P.: «Circulating T-cell subsets in 72 human renal allograft recipients: The OKT4/OKT8 cell ratio correlates with the reversibility of graft injury and glomerulopathy». *Transplant. Proceed.*, 15: 1116-1169, 1983.
21. VAN ES, A.; TANKE, H. J.; BALDWIN, M.; OJANS, P. J.; PLOEM, J. S., y VAN ES, L. A.: «Ratios of T lymphocyte subpopulations predict survival of cadaveric renal allografts in adult patients on low dose corticosteroid therapy». *Clin. Exp. Immunol.*, 52: 13-20, 1983.
22. LISSEN, E.; WICHMANN, I.; JIMENEZ, J. M., y ANDREU-KERN, F.: «Aids in haemophilia patients in Spain». *Lancet*, 1: 992-3, 1983.
23. GUFTMAN, R. D., y POULSEN, R. S.: «Fluorescence activated cell sorter analysis of lymphocyte subsets after renal transplantation». *Transplant. Proceed.*, 15: 1160-2, 1983.
24. CARTER, N. P.; CULLEN, P. R.; THOMPSON, J. F.; BEWICK, A. L. T.; WOOD, R. F. M., y MORRIS, P. J.: «Monitoring lymphocyte subpopulations in renal allograft recipients». *Transplant. Proceed.*, 15: 1157-59, 1983.
25. BINKLEY, W. F.; VALENZUELA, R.; BRAUN, W. E.; DEODHAR, S. D.; MOVICK, A. C., y STEINMULLER, D. R.: «Flow cytometry quantification of peripheral blood (PB) T-cell subsets in human renal allograft recipients». *Transplant. Proceed.*, 15: 1163-5, 1983.