

Hipersensibilidad cutánea retardada en la insuficiencia renal crónica. Su valor pronóstico en el trasplante renal e inducción de anergia por las transfusiones

F. ANAYA, R. PEREZ GARCIA, R. JOFRE, P. TORREBADELLA y F. VALDE-RRABANO.

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Se estudia la inmunidad celular «in vivo» mediante pruebas de hipersensibilidad retardada en 193 pacientes con insuficiencia renal crónica. En programa de hemodiálisis se encontraban 156 pacientes y 37 en DPAC. Se tomó como grupo control 51 voluntarios sanos. En 41 de ellos que recibieron un trasplante renal fue estudiada la evolución posterior del mismo. Se empleó la técnica de multipunción, midiendo simultáneamente la respuesta a 7 antígenos (Tb, tétanos, difteria, Candida, Proteus, estreptococo y tricofiton). La anergia fue encontrada en el 46,8 % de los pacientes, estando esta alta incidencia de anergia en relación con el sexo femenino, antigüedad en programa, glomerulonefritis como etiología de su enfermedad renal, edad más joven y transfusiones previas. En los pacientes en DPAC existía una estrecha relación entre el grado de anergia e incidencia de peritonitis. El 91 % de los pacientes anérgicos habían tenido peritonitis en relación al 27 % de los pacientes respondedores.

En 41 trasplantes renales se estudia la relación entre transfusión sanguínea y respuesta de la HCR pretrasplante con la supervivencia del injerto. Una vez más se comprueba que los pacientes transfundidos tienen una mayor supervivencia del injerto que los no transfundidos, pero esta relación es menor cuando se compara entre los pacientes anérgicos y respondedores, por lo que la anergia sería un mejor factor pronóstico que las transfusiones en la supervivencia del injerto.

Palabras clave: Hipersensibilidad cutánea retardada. Hemodiálisis DPAC. Transfusiones. Trasplante renal.

DELAYED CUTANEOUS HIPERSENSIVITY IN CHRONIC RENAL FAILURE. ITS VALUE AS PREDICTIVE FACTOR FOR THE OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION. TRANSFUSION-INDUCED ANERGY

SUMMARY

Cell mediated immunity was studied in vivo by delayed cutaneous hypersensitivity (DCH) in 193 chronic renal failure patients. There were 156 chronic haemodialysis patients and 37 in continuous ambulatory peritoneal dialysis, and the results were compared with 51 healthy controls.

During the time of the study 41 of these patients were grafted, and the outcome was correlated with previous DCH test. A multipuncture device was used testing DCH to seven recall antigens (Tetanus, Diphtheria, Streptococcus, Tuberculin, Candida, Tricophyton and Proteus).

Anergy was found in 46,8 % of patients, and a positive correlation was seen between anergy and female sex, time on haemodialysis, glomerulonephritis as primary renal disease, younger age and previous blood transfusions.

In C.A.P.D. patients a correlation was found between anergy and the incidence of peritonitis. Ninety one per cent of anergic patients had peritonitis, against an incidence of 27 % in responsive ones.

The outcome of 41 grafted patients was correlated with the number of blood transfusions previously received, but there was a better correlation between anergy and successful graft, suggesting that anergy is a good predictive factor of the outcome of renal transplantation.

Key words: Delayed cutaneous hypersensitivity. Chronic renal failure. Transfusions. Renal transplantation. Capa.

INTRODUCCION

La depresión de la inmunidad celular (IC) en la insuficiencia renal crónica (IRC) es un hecho conocido desde hace tiempo¹⁻⁴. Esta alteración de la IC ha sido comprobada tanto «in vitro»⁵⁻⁹ como «in vivo» observando una disminución de la reacción cutánea frente a diversos antígenos a través de la hipersensibilidad cutánea retardada (HCR)^{4,7,8,10-13}. En la IRC existiría una mayor tolerancia para recibir aloinjertos en comparación con los sanos. Este hecho debe estar relacionado con la mencionada depresión de la inmunidad en los pacientes urémicos.

En 1964 WILSON y cols.¹⁴ y posteriormente otros autores^{7,15-17} relacionaron el grado de depresión de la IC con la supervivencia del injerto en el trasplante renal (TX). Dos objetivos principales para lograr una mejor supervivencia del injerto serían: inducir una mayor tolerancia y poder seleccionar aquellos pacientes basalmente más tolerantes. En este sentido, diversos autores han utilizado distintas pruebas para medir la HCR, e intentar correlacionar el grado de respuesta con la evolución del injerto. La mayor parte de los autores que han llevado a cabo estas pruebas lo han hecho con un panel de antígenos no estandarizados y dirigido generalmente para la población americana y empleando la técnica de intradermorreacción. Otros han utilizado la prueba con dinitroclorobenceno, pero dadas las reacciones adversas que la misma puede producir no debería ser usada. Los trabajos publicados hasta ahora han sido generalmente restringidos y en ocasiones peculiares como por ejemplo el de WILSON y cols.¹⁴ en 26 trasplantados de vivo.

Por otra parte, es indiscutible en la actualidad, como ya adelantaron OPELZ y cols.¹⁸, apoyados por múltiples informes presentados en la última década¹⁹, que las transfusiones sanguíneas pretrasplante tienen un efecto beneficioso sobre la supervivencia del injerto, de tal forma que mediante protocolos de transfusiones pretrasplante se intenta inducir una mejor tolerancia del injerto. Lo que no ha sido documentado es el efecto que dichas transfusiones tienen sobre la IC y por lo tanto sobre si el efecto beneficioso de las transfusiones estaría mediado por este mecanismo de la inmunidad en los pacientes urémicos.

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la HCR en un amplio grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y correlacionar su respuesta con distintos factores. En un segundo término comprobar, a través de un estudio prospectivo, el efecto

que las transfusiones sanguíneas pueden ejercer sobre la IC y finalmente correlacionar las transfusiones sanguíneas y la respuesta de la HCR pretrasplante con la supervivencia del injerto.

PACIENTES Y METODOS

El estudio ha sido llevado a cabo en 193 pacientes con IRC, 156 en HD y 37 en DPAC. En 41 de ellos se siguió la evolución posterior de un TX renal.

En todos estos pacientes y en 51 controles sanos fue estudiada la IC mediante pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada midiendo simultáneamente la respuesta a 7 antígenos. Los antígenos eran: Tétanos (550.000 U/ml. Merieux), Difteria (1.100.000 U/ml. Merieux), Estreptococo (2.000 U/ml. Merieux), tuberculina (300.000 U/ml.) Candida (2.000 U/ml. Merieux), Tricofiton (150 U/ml. Merieux) y Proteus (150 U/ml. Merieux). Como control se utilizó una dilución de glicerina al 70 %. La aplicación de dichos antígenos fue por técnica de multipunción (Multitest[®]), aplicado en la cara anterior del antebrazo. La reacción (diámetro de la induración de cada antígeno) fue medida a las 48 horas, por la misma persona, considerando positivo cuando era igual o superior a 2 mm. Se consideró score a la suma total de las reacciones positivas en mm.

De acuerdo al score los pacientes fueron clasificados en: 1) anérgicos (menos de 5 mm.), 2) respondedores (más de 10 mm.) y 3) intermedios (entre 5 a 10 mm.).

Pacientes en HD: En 156 pacientes con IRC en programa de HD con una edad entre 12-68 años ($\bar{X} = 43,1 \pm 12,1$) 70 eran mujeres y 86 varones. La etiología de la IRC fue: glomerulonefritis, 54; nefritis intersticial, 43; nefroangioesclerosis, 24; congénitas, 19; diabetes, 6, y no filiadas, 10. Desde junio de 1980 a diciembre de 1983 se han venido realizando dichos test cada 6 meses.

Pacientes en DPCA: El estudio fue llevado a cabo en 37 pacientes en DPCA, con edades comprendidas entre 26 y 70 años ($\bar{X} = 40,2$). Veinte eran varones y 17 mujeres, con una antigüedad en programa de 1 a 45 meses ($\bar{X} = 14,3$ meses).

El grado de respuesta en estos dos grupos de pacientes se correlacionó con distintos factores como son: edad, sexo, antigüedad en programa, etiología de la IRC, transfusiones previas, grupo sanguíneo, antígeno del sistema HLA (A, B, DR), hematócrito, proteínas totales, albúmina sérica, transferrina, antígeno HBs, anticuerpos HBs y HBc, anticuerpos linfocitotóxicos y tasa máxima de los mismos. Además en los pacientes en DPCA se relacionó con la incidencia de peritonitis.

Con el fin de estudiar el efecto de las transfusiones sobre la HCR 29 pacientes respondedores recibieron una unidad de hematies concentrados. Transcurrido un mes se volvió a repetir de nuevo las pruebas cutáneas. A 17 de estos pacientes se les controló también la HCR a los 6 y 12 meses después de la transfusión. En 5 pacientes que recibieron varias transfusiones los tests cutáneos se repitieron después de cada transfusión.

Como grupo control se tomaron a 19 pacientes respondedores que no recibieron ninguna transfusión, los cuales fueron seguidos durante un período semejante.

Por otra parte, se estudió la evolución espontánea de la HCR a los 6 y 8 meses en un grupo de 52 pacientes con diferentes

TABLA I

NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES EN IRC y CONTROLES SANOS DE ACUERDO CON LA RESPUESTA A LA HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA

	Pacientes en IRC N (%)														
	Con- troles sanos		Sexo		Edad (años)		Causa de la IRC					Tiempo en HD (años)		Transfu- siones (TS) previas	
	Total	N %	M	F	< 40	> 40	GN	PN	NC	EVR	ED	< 1	> 1	Si	No
Anérgicos	3	73	30	43	38	35	33	23	7	8	2	19	54	63	10
	(5,8)	(46,8)	(34,8)	(61,4)	(60,3)	(37,6)	(67,3)	(48,9)	(33,3)	(30,7)	(15,4)	(40,4)	(54,5)	(54,7)	(24,4)
Intermedios	9	32	18	14	11	21	10	6	4	8	4	8	24	19	13
	(17,8)	(20,5)	(21)	(20)	(17,4)	(26,6)	(20,5)	(12,8)	(19,1)	(30,8)	(30,8)	(17,0)	(42,2)	(16,5)	(31,7)
Respondedores	39	51	38	13	14	37	6	18	10	10	7	20	21	33	18
	(76,4)	(32,7)	(44,2)	(18,6)	(22,3)	(39,8)	(12,2)	(38,3)	(47,6)	(38,5)	(53,8)	(42,5)	(21,2)	(28,8)	(43,9)
Total	51	156	86	70	63	93	49	47	21	25	13	47	99	115	41
	p < 0,0001		p < 0,01		p < 0,05			p < 0,01			p < 0,01		p < 0,01		

GN = Glomerulonefritis. PN = Pielonefritis. NC = Nefropatías congénitas. EVR = Enfermedad vascularrenal. ED = Etiología desconocida. HD = Hemodiálisis. TS = Transfusiones de sangre.

scores (anérgicos, respondedores e intermedios), los cuales no habían recibido ninguna transfusión.

De septiembre de 1981 a diciembre de 1983 se han estudiado 41 trasplantes renales a los cuales se les había estudiado previamente la HCR, y todos ellos pertenecían al grupo de HD. La supervivencia del injerto, así como del receptor, fueron relacionados con el grado de anergia pretrasplante y las transfusiones previas, analizando la funcionalidad del injerto y las causas de pérdida.

El análisis estadístico se realizó mediante el test ψ^2 t de Student para grupos emparejados y no emparejados y test de Dunnett.

RESULTADOS

La tabla I representa la distribución de controles sanos y pacientes en HD, de acuerdo a la respuesta de HCR y su relación con sexo, edad, etiología de la IRC, tiempo en HD y transfusiones previas.

Controles sanos: De todos ellos, solamente 3 (5,8 %) fueron anérgicos, frente a 39 (76,4 %) que fueron respondedores y 9 (18,8 %) intermedios. Era significativo que todos los hombres eran respondedores frente a 63,6 % de mujeres.

Pacientes en HD: De los 156 pacientes estudiados resultaron ser anérgicos 73 (46,8 %), respondedores 51 (32,7 %) e intermedios 32 (20,5 %). Estos resultados eran estadísticamente muy significativos ($p < 0,0001$) con respecto a los resultados obtenidos en los controles sanos.

En los respondedores el número medio de antígenos a los cuales respondieron era de $3,2 \pm 0,6$ antígenos frente a $0,3 \pm 0,06$ ($\bar{X} \pm SEM$) de los anérgicos ($p < 0,0005$).

De los distintos factores estudiados, encontramos que la anergia predominaba en los pacientes más jóvenes, menores de 40 años ($p < 0,05$), claro predominio en el sexo femenino (61,4 % de mujeres anérgicas frente a 34,8 % de los hombres) ($p < 0,01$). Con respecto a la etiología

de la IRC la anergia es más frecuente en los pacientes con glomerulonefritis frente a otras etiologías ($p < 0,01$). Los pacientes que llevan más de un año en HD presentaban un score más bajo ($p < 0,01$) siendo este descenso más marcado a partir del quinto año.

Transfusiones previas: En los pacientes transfundidos la anergia era significativamente más alta que en los pacientes no transfundidos ($p < 0,01$). Por otra parte, el número medio de transfusiones recibidas en los anérgicos era más alta ($\bar{X} = 7,5 \pm 1,1$) que entre los respondedores transfundidos ($\bar{X} = 3,4 \pm 0,6$) ($p < 0,005$).

En los enfermos transfundidos hemos correlacionado el score con el tiempo transcurrido desde la última transfusión. Presentan el score más bajo los pacientes transfundidos entre 1 y 4 meses, antes de la realización de la prueba, mientras que a partir del quinto mes el score va aumentando progresivamente a medida que transcurre el tiempo (Fig. 1).

Estudio prospectivo del efecto de las transfusiones sobre la HCR: En la figura 2 podemos ver cómo el score de todos los enfermos que recibieron una transfusión disminuye significativamente en una media de $17,3 \pm 1,3$ mm. a $5,2 \pm 0,6$ mm. ($p < 0,0001$). Dieciséis se hacen anérgicos, 10 intermedios. Persisten respondedores 3 aunque el score disminuyó de una manera muy marcada.

El seguimiento a los 6 y 12 meses demostró un incremento en la media de los score aunque algunos pacientes permanecen anérgicos después de un año, mientras que otros se hicieron respondedores a los 6 meses (figura 3).

En un grupo control de 19 pacientes respondedores no transfundidos no existían variaciones significativas en el score a los 6 meses.

Los pacientes que recibieron repetidas transfusiones demostraron distintos grados de descenso después de cada transfusión.

Evolución espontánea de la HCR: Hemos controlado la HCR a los 6 y 12 meses en 54 pacientes no transfundi-

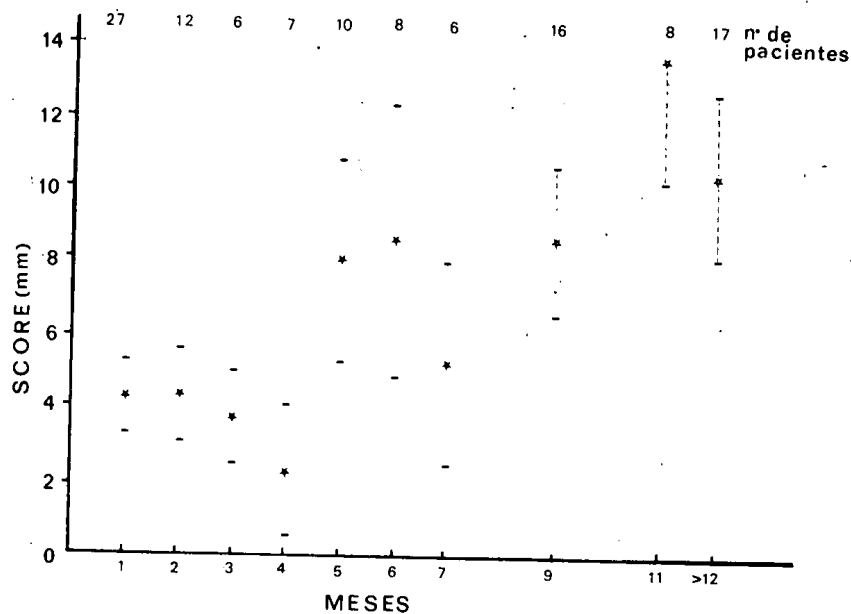


Fig. 1.—Relación del score con el tiempo transcurrido desde la última transfusión.

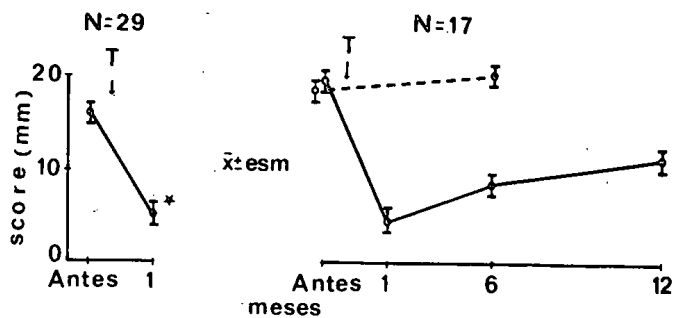


Fig. 2.—Influencia de una transfusión en el score realizado 1, 6 y 12 meses después.

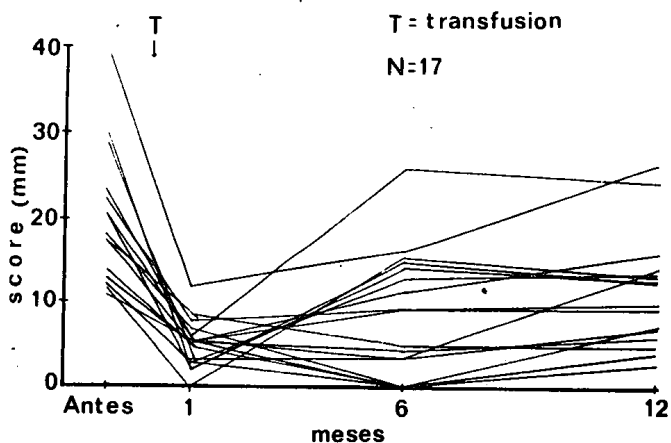


Fig. 3.—Variaciones individuales del score al 1, 6 y 12 meses después de una transfusión.

dos, comprobando que no existía ningún cambio significativo en el score. El primer score era de $5,4 \pm 1$ mm.; a los 6 meses era de $5,5 \pm 0,7$ mm. y a los 12 meses de $4,4 \pm 1,1$ mm.

Pacientes en DPCA: De los 37 pacientes estudiados resultaron anérgicos 12 (32,4%), respondedores 16 (43,2%) e intermedios 9 (24,3%). Existía un claro predominio del sexo femenino (75%) en el grupo anérgico, frente al grupo respondedor (19%) ($p < 0,001$). La edad

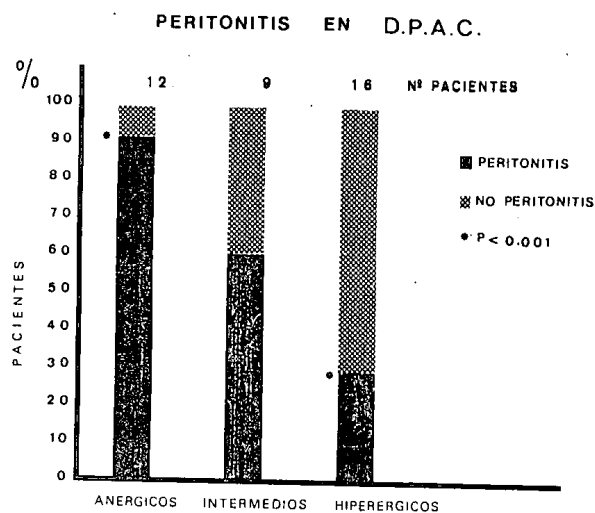


Fig. 4.—Incidencia de peritonitis en DPAC según el grado de respuesta de la hipersensibilidad cutánea retardada.

media entre los anérgicos era inferior al grupo de respondedores.

En relación a la incidencia de peritonitis era muy significativo que el 91% de los pacientes anérgicos habían tenido peritonitis frente al 27% de los respondedores ($p < 0,001$) (Fig. 4). La incidencia de peritonitis en el grupo anérgico era de un episodio cada 9,1 paciente/mes frente a 25,5 paciente/mes de los respondedores ($p < 0,001$). Al contrario que los pacientes en HD no encontramos relación entre el grupo de anérgicos y el número total de transfusiones.

Otros parámetros: En ambos grupos, HD y DPCA, no encontramos ninguna correlación significativa entre anergia y grupo sanguíneo ABO, antígenos del sistema HLA (A, B, DR), hematocrito, proteínas totales, albúmina y transferrina sérica, anticuerpo HBs y HBc y antígeno HBs, aunque 9 de 15 (60%) de los pacientes portadores de antígeno HBs eran anérgicos.

No existía diferencia con el título de anticuerpos linfocitos

TABLA II

41 PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

Grado respuesta HCR pretrasplante	N.º	Viven con riñón funcional	Muerte con riñón funcional	Pérdida del riñón inmunológica	Pérdida por otras causas (técnicas)
Anérgicos e intermedios	30	24 (80 %) *	3	1 (3,3 %) *	2
				Total 3,7 %	
				Vivos	
Respondedores	11	6 (54,5 %)	1	4 (36,4 %)	0
				Total 40 %	
				Vivos	

HCR = Hipersensibilidad cutánea retardada.

* $p < 0,005$ = Respecto respondedores.

totóxicos aunque el máximo título de dichos anticuerpos era más frecuente entre los anérgicos ($17,3 \pm 3,9$ %) que en los respondedores ($4,4 \pm 1,9$ %) ($p < 0,01$).

Trasplante renal: De septiembre de 1981 a diciembre de 1983 se han trasplantado 41 pacientes a los cuales se les había estudiado la HCR previa al TX. El origen del riñón trasplantado fue de donante cadáver 37 y 4 de donante vivo. En cuanto al sexo: 27 varones y 14 hembras. En 38 de ellos fue un primer trasplante y en 3 casos un segundo trasplante de cadáver. El criterio empleado para la selección de receptores durante este período se basa en las normas de Madrid-trasplante en las que predomina el grado de histocompatibilidad HLA (A, B, DR), analizando posteriormente la situación respecto a HCR en que se encontraban los receptores.

Desde el punto de vista de la HCR eran anérgicos 26 (63,4 %), respondedores 11 (26,8 %) e intermedios 4 (9,7 %). De los 26 enfermos anérgicos solamente uno (3,8 %) perdió el riñón por rechazo comprobado histológicamente durante el primer mes postrasplante. En los otros 2 la causa de pérdida del injerto estuvo relacionada con un problema quirúrgico (trombosis arterial), no presentando dichos injertos lesiones histológicas de rechazo. Los 23 restantes (88,4 %) alcanzaron buena función renal (tabla II).

De los 11 pacientes respondedores, 4 (36,6 %) perdieron el riñón por rechazo agudo comprobado histológicamente en el transcurso del primer mes postrasplante. No hu-

bo ninguna pérdida por causa quirúrgica, y los 7 restantes (63,6 %) funcionan.

En el grupo de los intermedios no hubo ninguna pérdida del injerto manteniendo todos una buena función renal.

Hubo 4 pacientes que fallecieron con riñón funcional, de ellos 3 eran del grupo anérgico y todos tenían en el momento del éxitus una Crp inferior a 1,2 mg %. El único paciente respondedor que falleció lo hizo a las 9 meses del trasplante, con insuficiencia renal crónica (Ccr 10 ml/min.) por rechazo crónico.

En el momento actual viven con riñón funcional 20 pacientes anérgicos (66,9 %), de los respondedores viven 6 (54,5 %) y el 100 % de los intermedios.

Puesto que la anergia era más frecuente en los enfermos transfundidos, hemos intentado comprobar si la misma relación que encontramos entre anergia y mejor resultado del trasplante existía entre transfusiones recibidas y resultados. Para ello hemos analizado los resultados en los enfermos no transfundidos y transfundidos, y en éstos los resultados en relación al número total de transfusiones y también en los que recibieron menos de 5 y más de 5 transfusiones, y menos de 10 y más de 10 transfusiones. En la tabla III exponemos estos resultados. Podemos comprobar que son ligeramente mejores en los enfermos transfundidos que en los no transfundidos, siendo esta diferencia más significativa a partir de las 10 transfusiones.

Sin embargo, estas diferencias en los resultados según el número de transfusiones son menos significativas que las encontradas entre anérgicos y respondedores, lo que sugiere que la anergia sería un factor pronóstico mejor que el número total de transfusiones en relación a la supervivencia del injerto.

DISCUSION

La sospecha de que los pacientes con IRC deberían tener una alteración inmunológica comenzó a surgir a partir de 1957, cuando DAMMIN y cols.²⁰ observan que la supervivencia de un injerto de piel en 6 pacientes urémi-

TABLA III

RELACION ENTRE TRANSFUSIONES PRETRASPLANTE Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Transfusiones	Enfermos TX N.	Riñones Funcionantes N (%)	Pérdidas por rechazo	Muertos con R. funcional
0	4	3 (75 %)	1	0
≥ 1	37	31 (83,7 %)	4	4
< 5	14	11 (78,5 %)	2	2
> 5	27	23 (85,1 %)	3	2
< 10	24	19 (79,1 %)	4	1
> 10	17	15 (88,2 %)	1	3

cos es de 115 días en relación a los pocos días que duraba en los pacientes no urémicos. MANNICK y cols.²¹ confirman esta teoría empleando animales de experimentación en los cuales ven que el allotrasplante renal en perros urémicos, la supervivencia del injerto es de 23 días en relación a los 7 días que duraban los injertos en los perros no urémicos. Trabajos posteriores²²⁻²⁴ han venido a confirmar lo que hoy día no hay duda de que los pacientes con IRC tienen un déficit inmunitario. Esto ha sido comprobado tanto «in vitro»⁶⁻⁹ como «in vivo»^{2,7,8,10-13}.

Esta alteración inmunitaria se ha querido explicar por diferentes mecanismos, y así WILSON y cols.¹⁰ lo atribuyeron a la linfopenia que frecuentemente veían en los pacientes urémicos. Otros posibles factores contribuyentes a la inmunodeficiencia en la uremia han sido achacables a la presencia de sustancias no dializables o dializables parcialmente²⁵. Entre estas sustancias se ha implicado al ácido guanidin-sucínico y a la metil-guanidina, los cuales alteran la respuesta leucotóxica y la transformación linfocítica.

Por otra parte, defectos metabólicos, como es la deficiencia del piridoxal-fosfato observado en las dos terceras partes de este tipo de pacientes, ha sido también atribuido a dicha alteración inmunitaria²⁶. Otros autores han señalado el papel que el déficit de aminoácidos²⁷ y la fracción 3 del complemento puedan jugar²⁸.

Dado que este déficit inmunitario que existe en el enfermo renal crónico condiciona por una parte la alta incidencia de infecciones que estos pacientes padecen²⁹ y por otra su relación con la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados, es obligado pues intentar conocer el grado de esta alteración inmunológica con el fin de poder predecir las consecuencias que de ello puedan derivarse.

En la inmunodeficiencia del paciente urémico se encuentra afectada tanto la IC como la inmunidad humoral, aunque la primera es la más intensa y frecuentemente alterada. La IC puede ser medida tanto «in vitro» a través de cuantificación de linfocitos T y B, test de transformación linfoblástica, test de inhibición de emigración de macrófagos o linfocitos, etc., como también puede ser medida «in vivo» a través de pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.

Nosotros hemos medido la IC «in vivo» por medio de la hipersensibilidad cutánea retardada comprobando la respuesta simultánea a 7 antígenos. A mediados de 1980, fecha en la que iniciamos estos estudios, la técnica empleada para medir la HCR fue la de la intradermoreacción, pero pronto decidimos sustituirla por la multipuntura por su sencillez, mejor precisión en el aporte antigénico y cualidad de lectura, habiendo realizado todo este trabajo con multipuntura.

Algunos autores han enfatizado las ventajas del dinitroclorobenceno sobre estos antígenos^{16,17}; sin embargo, han sido comunicadas reacciones adversas³⁰ por lo que no debería emplearse.

Nuestros resultados demuestran una alta incidencia de

anergia en los pacientes con IRC, los cuales son similares a los obtenidos por otros autores^{11,12,15-17}. Solamente GUTTMANN y cols.¹³ encuentran una incidencia de anergia en el 14 % de los pacientes urémicos, lo que le aproximaría más a los controles sanos.

En los pacientes en HD encontramos una serie de factores que estaban relacionados con el estado de anergia como son: la alta incidencia en el sexo femenino, tiempo de HD, ser más frecuente en los pacientes portadores de una glomerulonefritis, edad más joven y transfusiones previas. La alta incidencia de anergia en el sexo femenino también ha sido encontrada en controles sanos^{31,32} y pacientes con IRC^{11,13,17}. WATSON¹⁷ y GUTTMANN¹³ también demostraron que la anergia guardaba una relación directa con el tiempo de HD.

La incidencia de anergia en los pacientes en DPAC, al igual que en los pacientes en HD, es más frecuente en el sexo femenino, edad más joven y su score va descendiendo progresivamente a medida que transcurre el tiempo en programa. Sin embargo, el contrario que los pacientes en HD no encontramos relación con las transfusiones. Esta falta de relación puede ser explicada porque el tiempo transcurrido desde la última transfusión era superior a un año en todos los pacientes.

Lo más significativo en este grupo de pacientes fue la relación entre el grado de anergia e incidencia de peritonitis. Así dicha incidencia es del 91 % en los pacientes anérgicos frente al 27 % en los repondedores. Esto nos hace deducir que la valoración de la IC a través de la HCR puede ser de gran utilidad pronóstica en relación a la principal complicación que los pacientes en DPAC tienen.

Retrospectivamente el hecho más llamativo en los enfermos en HD ha sido la relación entre anergia y transfusiones previas, de tal manera que los enfermos politransfundidos presentaban una mayor incidencia de anergia, hecho que también ha sido referido por WATSON¹⁶. Nosotros hemos encontrado que estas transfusiones previas guardaban una relación directa no sólo con el número total de transfusiones, sino con el tiempo transcurrido desde la última transfusión. Hemos podido comprobar que el efecto máximo de una transfusión sobre la IC testada por la HCR es en los 4 primeros meses, pues a partir del quinto mes su efecto va generalmente desapareciendo.

Estos datos nos indujeron a llevar a cabo un estudio prospectivo con el fin de comprobar el papel que dichas transfusiones sanguíneas juegan sobre la IC. Nuestros resultados demuestran claramente que una transfusión tiene un efecto inmediato, disminuyendo la respuesta al test de hipersensibilidad cutánea retardada.

Existe por tanto una anergia inducida por la transfusión, cuya duración es variable. Este cambio en la respuesta inmune puede relacionarse con el efecto beneficioso de las transfusiones sobre la evolución del injerto.

Todos los pacientes estudiados en este trabajo se encontraban en una situación clínica estable y conservaban un estado de nutrición normal, factores éstos que

podrían haber afectado la respuesta de la HCR.

Ya que por una parte las transfusiones sanguíneas pretrasplante mejoran la supervivencia del injerto y por otra el efecto inmunosupresor que dichas transfusiones tienen sobre la inmunidad celular fue lo que nos hizo buscar una correlación entre transfusiones y grado de respuesta de la HCR pretrasplante y supervivencia del injerto.

De los resultados obtenidos de este estudio se comprueba una vez más que los pacientes transfundidos tienen una supervivencia del injerto mayor que los no transfundidos. Sin embargo, dicha correlación es significativamente superior entre los pacientes anérgicos y respondedores, lo que sugiere que la anergia es un factor pronóstico mejor para el injerto que las propias transfusiones.

En este sentido la respuesta a los tests cutáneos es un buen índice para indicar las necesidades transfusionales en enfermos en lista de espera de TX renal. La política transfusional que proponemos consiste en realizar test de HCR periódicamente y transfundir solamente a los pacientes respondedores. No existiendo datos concluyentes respecto al número óptimo de transfusiones que debe recibir un paciente y conscientes de que el efecto de la transfusión tiene una limitación en el tiempo, el objetivo sería transformar en anérgica a la población en espera de trasplante, evitando un número de transfusiones excesivo continuado en el tiempo y con claros riesgos para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- KIRKPATRICK, C. H.; WILSON, W. E. C., y TALMAGE, D. W.: «Immunologic studies in human organ transplantation. I. Observation and characterization of suppressed cutaneous reactivity in uremia». *J. Ex. Med.*, 119: 727-735, 1964.
- ROWLANDS, D. T. Jr.; WILSON, W. E. C., y KIRKPATRICK, C. H.: «Immunologic studies in human organ transplantation. II. The histology of passively transferred delayed hypersensitivity». *J. Allerg.*, 35: 242-250, 1964.
- LAWRENCE, H. S.: «The transfer of hypersensitivity of the delayed type in man in Cellular and Humoral. Aspects of the Hypersensitive States». *Lawrence, Ed. New York, Hoeber-Harper*, pp. 279-288, 1959.
- TOURAINE, J. L.; REVILLARD, J. P.; BROCHIER, J.; MANEL, A. M.; FRIES, D., y TRAEGER, J.: «Le déficit de l'immunité cellulaire secondaire à l'insuffisance rénale». *Lyon Méd.*, 224: 185-201, 1970.
- DANIELS, J. C.; SAKAI, H.; AREMMERS, A. R. J.; SARLES, H. E.; FISCH, J. C.; COBB, E. K.; LEVIN, W. C., y RITZMANN, S. E.: «In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uremia. Analysis and interpretation». *Clin. Exp. Immunol.*, 8: 213-223, 1971.
- BOULTON-JONES, J. M.; VICK, R.; CAMERON, J. S., y BLACK, P. J.: «Immune responses in uremia». *Clin. Nephrol.*, 1: 351-362, 1973.
- REVILLARD, J. P.; TOURAINE, J. L.; BROCHIER, J.; MANEL, A. M.; FRIES, D., y TRAEGER, J.: «L'immunité cellulaire chez l'urémique». In Hamburger, J.; CROSNIER, J.; Funck-Brentano, J. L. Ed. *Actualités Nephrol. Hôp. Nécker, Flammarion*. Paris, pp. 287-311, 1970.
- HUBER, H.; PASTNER, D.; DITTRICH, P., y BRAUNSTEINER, H.: «In vitro reactivity of human lymphocytes in uremia. Comparison with the impairment of delayed hypersensitivity». *Clin. Exp. Immunol.*, 5: 75-90, 1969.
- NAKHLA, L. S., y GOGGIN, M. J.: «Lymphocyte transformation in chronic renal failure». *Immunology*, 24: 229-235, 1973.
- WILSON, W. E. L.; KIRKPATRICK, C. H., y TALMAGE, D. W.: «Suppression of immunologic responsiveness in uremia». *Ann. Intern. Med.*, 62: 1-14, 1965.
- TRAEGER, J.; TOURAINE, J. L.; NAVARRO, J.; FREYRIA, J., y CONTRERAS, P.: «Immunodeficiency in chronic renal failure». *Proc. EDTA*, 17: 375-382, 1980.
- ROLLEY, R. T.; STERIOFF, S.; PARKS, L. C., y WILLIAMS, G. M.: «Delayed cutaneous hypersensitivity and human renal allotransplantation». *Transpl. Proc.*, 9: 81-83, 1977.
- GUTTMANN, R. S.; MEAKINS, J. L.; MOREHOUSE, D. D., y MILRE, C.: «Development of anergy to delayed-type hypersensitivity antigens following renal allotransplantation». *Kidney Int.*, 20: 275-280, 1981.
- WILSON, W. E. C.; KIRKPATRICK, C. H., y TALMAGE, D. W.: «Immunologic studies in human organ transplantation. III. The relationship of delayed cutaneous hypersensitivity to the onset of attempted kidney allograft rejection». *J. Clin. Invest.*, 43: 1881-1891, 1964.
- DIAMONDOPOULOS, A. A.; HAMILTON, D. N. H., y BRIGGS, J. D.: «A new predictive factor for the outcome of renal transplantation». *Proc. EDTA*, 15: 283-288, 1978.
- WATSON, M. A.; BRIGGS, J. D.; DIAMONDOPOULOS, A. A.; HAMILTON, D. N. H., y DICK, H. M.: «Endogenous cell-mediated immunity, blood transfusion, and outcome of renal transplantation». *Lancet*, II: 1323-1326, 1979.
- WATSON, M. A.; HAMILTON, D. N. H.; BRIGGS, J. D.; MACPHERSON, S. G., y TSAKIRIS, D.: «Cell-mediated immunity during RDT and the outcome of transplantation». *Proc. EDTA*, 18: 387-393, 1981.
- OPELZ, G.; SENGAR, D. P. S.; MICKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.: «Effects of blood transfusions on subsequent kidney transplants». *Transplant. Proc.*, 5: 253-265, 1973.
- OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «Dominant effect of transfusions on kidney graft survival». *Transplantation*, 29: 153-160, 1980.
- DAMMIN, G. J.; COUCH, N. P., y MURRAY, J. E.: «Prolonged survival of skin homografts in uremic patients». *Ann. NY Acad. Sci.*, 64: 947-951, 1957.
- MANNICK, J. A.; POWERS, H. H.; MITCHOEFER, J., y FERREBZE, J. W.: «Renal transplantation in azotemic dogs». *Surgery*, 47: 340-349, 1960.
- HAMBURGER, J.; VAYSSE, J.; CROSNIER, J.; AUVERT, I.; LALLANNE, C. M., y HOPOER, J.: «Renal transplantation in man after radiation of the recipient». *Amer. J. Med.*, 32: 854-862, 1962.
- HUME, D. M.; MAGEE, J. M.; DAUFFMAN, H. M.; RITTENBURY, M. S., y PROUT, G. R.: «Renal homotransplantation in man in modified recipients». *Amer. Surg.*, 158: 608-619, 1963.
- MURRAY, J. E., y HARRISON, J. H.: «Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins». *Amer. J. Surg.*, 105: 205-215, 1953.
- REIS, H. E.; HEIMOSOTH, V. H.; HIRCHE, H., y EITELHUBER, V.: «Über den einfluss der chronisch intermittierenden haemodialyse auf den cellularen Immunmangel bei terminaler nieverenuffizienz». *Klin. Wochschr.*, 52: 437-443, 1974.
- DOBDELSTEIN, H.; KORNER, W. F.; MENPEL, W.; CROSSEWILDE, H., y EDEL, H. H.: «Vitamin B₆ deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses». *Kidney Int.*, 5: 233-246, 1974.
- HELD, E.; WINKELMANN, W.; FINKE, I.; DEHN, H.; SEUFFERT, G., y GURLAND, H. J.: «Plasma-Aminosäuren bei chronischer nierensinsufficienz». *Klin. Wochschr.*, 52: 974-978, 1974.
- SOUHAMI, R. L.: «Antibody production and catabolism in uraemia». *Br. J. Exp. Path.*, 54: 380-394, 1973.
- GURLAND, H. M.: «Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, III. 1972». *Proc. Europ. Dial. Transplant. Ass.*, 10: 17-24, 1973.
- McDANIEL, D. H.; BLATCHLEY, D. M., y WELTON, N. A.: «Adverse systemic reaction to Dinitrochlorobenzene». *Arch. Dermatol.*, 118: 371-382, 1982.
- DABOUI, G.; DEBROIX, G.; FIERE, A.; HAYAT, M.; ISRAEL, L.; KHOURIT, S.; KUSS, R.; LANG, J. M.; LEMMEVEL, B.; LESOURD, B.; MARTIN, A.; MOULIAS, R.; SCHNEIDER, M.; SERROU, B.; THIVOLET, J., y TROURAIN, J. L.: «Delayed cutaneous hypersensitivity (DCH) reactions in normal population by Multitest.: Effects of sex and age». *Med. Oncology*, Abstr. 5th Ann Meet Med. Oncology Soc., Nice Dec. 1979. Abstr. n.º 89, 23. Spring-Verlag ed (Berlín).
- GARCIA SABRIDO, J. L.: «Multitest®: un nuevo método de multipuntura instantánea para estudio de la inmunidad «in vivo». Informe preliminar: Respuesta en individuos sanos». *Cirugía Española*, 37: 39-43, 1983.