

Las transfusiones de plaquetas no mejoran la supervivencia del trasplante renal de cadáver

L. M. PALLARDO, J. L. MOLL, J. MONTORO *, J. SANCHEZ PLUMED, M. ALONSO **, M. A. SOLER *, M. GUILLEN **, F. JIMENEZ ** y J. M. CRUZ.

Servicios de Nefrología, * Hematología y ** Urología de la Residencia General. Ciudad Sanitaria «La Fe». Valencia.

RESUMEN

Nosotros hemos estudiado el valor de las transfusiones de concentrado de plaquetas en un programa de trasplante renal de cadáver, ante los hallazgos experimentales de que serían igual de eficaces que las transfusiones de sangre mejorando la supervivencia del injerto y se acompañarían de una menor sensibilización frente a los antígenos del sistema HLA.

Treinta y ocho pacientes en lista de espera no transfundidos recibieron 5 unidades de concentrado de plaquetas con una periodicidad mensual, efectuándose escrutinios de anticuerpos linfocitotóxicos a 22° frente a un panel de linfocitos de sangre periférica. Un grupo de treinta pacientes no transfundidos que recibieron 5 unidades de sangre se utilizaron como grupo control. Ocho pacientes del primer grupo (21 %) y cinco del grupo control (16,6 %) desarrollaron anticuerpos linfocitotóxicos. En los sueros de los pacientes transfundidos con plaquetas se investigó la presencia de anticuerpos frente a linfocitos T a 4° y 37° que estuvieron presentes en nueve (23,7 %) y ocho pacientes (21 %) y frente a linfocitos B a 4°, 22° y 37° que se detectaron en diez (26,3 %), dieciocho (47,3 %) y diecinueve (50 %) respectivamente. Diez pacientes transfundidos con plaquetas recibieron un injerto renal, presentando cinco de ellos (50 %) rechazo agudo irreversible en el primer trimestre de evolución, complicación que solamente desarrollaron cuatro pacientes (11,7 %) del grupo de treinta y cuatro transfundidos con sangre que recibieron un injerto renal en el mismo período de tiempo.

Nuestros resultados indican que las transfusiones de concentrado de plaquetas en el hombre se acompañan de unos índices de sensibilización similares a los obtenidos con transfusiones de sangre. A diferencia de éstas, el elevado porcentaje de injertos fracasados por rechazo agudo sugiere que los concentrados de plaquetas no mejoran la supervivencia del injerto renal.

Palabras clave: Transfusiones de plaquetas. Anticuerpos linfocitotóxicos. Trasplante renal.

PLATELET TRANSFUSIONS DO NOT IMPROVE CADAVERIC RENAL ALLOGRAFT SURVIVAL

SUMMARY

We have studied the value of platelet transfusions in a cadaveric renal allograft transplantation programme after experimental animal studies had suggested that they produce a beneficial effect on graft survival similar to that of whole blood without producing lymphocytotoxic antibodies.

Thirty eight nontransfused patients received five platelet units at monthly intervals and lymphocytotoxic antibodies against peripheral lymphocytes were sought. Another group of thirty non transfused patients received five blood transfusions. Eight patients (21 %) in the platelet transfused group and five (16.6 %) in the blood transfused group developed cytotoxic antibodies. The sera of patients transfused with platelets were screened for the presence of antibodies against T lymphocytes at 4° and 37°, which were found in nine (23.7 %) and eight (21 %) patients, and antibodies against B lymphocytes at 4°, 22° and 37°, which were detected in ten (26.3 %), eighteen (47.3 %) and nineteen (50 %) patients respectively. Ten patients

transfused with platelets and thirty four transfused with blood received a cadaveric renal allograft in the same time periode. Five grafts (50 %) in the first group and four (11.7 %) in the second were acutely rejected.

Our results show that platelet transfusions in man induce lymphocytotoxic antibodies at a similar rate that blood transfusion. The high percentage of acute irreversible rejections suggest that platelet transfusions do not improve renal allograft survival.

Key words: Platelet transfusions. Lymphocytotoxic antibodies. Cadaveric renal transplantation.

INTRODUCCION

Desde que OPELZ y cols.¹ señalaron el efecto beneficioso de las transfusiones de sangre en el pronóstico del trasplante renal, numerosos estudios retrospectivos y prospectivos²⁻¹² han confirmado este hallazgo hasta el extremo de que las transfusiones de sangre pretrasplante constituyen, salvo contadas excepciones^{13,14}, norma obligada en la totalidad de centros de trasplante renal. Sin embargo, aún queda por definir el número óptimo de transfusiones, periodicidad de las mismas, así como el componente o componentes responsables y los posibles mecanismos mediante los cuales se obtiene el citado beneficio¹⁵⁻²⁰.

Dado que las transfusiones de sangre pueden seguirse de la aparición de anticuerpos linfocitotóxicos²¹⁻²³, que dificultan el hallazgo de un riñón compatible, se han ensayado diversos protocolos dirigidos a lograr el beneficio transfusional con unos riesgos mínimos de sensibilización frente a los antígenos del sistema HLA^{8,10,13,14,24-27}. Estudios experimentales²⁸⁻³⁰ han mostrado que las transfusiones de plaquetas parecen lograr ambos objetivos. Estos hallazgos junto al efecto beneficioso observado con transfusiones de plaquetas donante específicas en trasplantes de donante vivo^{31,32}, así como la sencillez de su administración particularmente fuera del ambiente hospitalario, nos llevaron a estudiar el efecto de un protocolo transfusional de plaquetas en un programa de trasplante renal de cadáver. Los resultados se presentan comparativamente con los obtenidos en un grupo de pacientes transfundidos con sangre que recibieron un injerto renal en el mismo período de tiempo.

MATERIAL Y METODOS

El estudio comprende cuarenta y cuatro trasplantes renales de cadáver consecutivos efectuados en el período enero de 1982 a diciembre de 1983. A excepción de un paciente que recibió dos injertos renales, en todos los casos se trató de primeros trasplantes.

Treinta y ocho pacientes en lista de espera para trasplante que no habían sido previamente transfundidos recibieron en 1982 un total de cinco transfusiones de concentrados de plaquetas con una periodicidad mensual. Los restantes pacientes en lista de espera recibieron transfusiones de sangre, de manera casi exclusiva concentrados de hematíes, hasta un total de cinco. Excepcionalmente algunos pacientes fueron trasplantados tras haber recibido entre una y cuatro unidades de sangre.

En el período que comprende el estudio, diez pacientes transfundidos solamente con concentrado de plaquetas y treinta y cuatro transfundidos con sangre recibieron un injerto renal de cadáver. Cinco pacientes transfundidos con plaquetas y que precisaron transfusiones de sangre recibieron un injerto renal y se analizaron incluidos en el grupo de transfundidos con sangre. Los criterios de selección en ambos grupos se basaron en el mayor grado de histocompatibilidad HLA-A, B y en algunos pacientes en la compatibilidad a nivel HLA-DR. En todos los casos el cross-match fue negativo frente a linfocitos T y B por separado. La pauta de inmunosupresión fue la misma en ambos grupos y consistió en prednisona 30 mg. diarios reduciendo a partir del tercer mes y azatioprina 2,5 mg/kg/día, salvo leucopenia inferior a 3.000. Los rechazos agudos se trataron exclusivamente con choques de un gramo de metilprednisolona durante tres días consecutivos que se incrementaron a un máximo de seis en caso necesario. De no obtenerse una respuesta satisfactoria se procedió a la práctica de una biopsia renal percutánea para conocer la expresión histológica del rechazo.

Los concentrados de plaquetas se obtuvieron a partir de las correspondientes unidades de sangre total reciente mantenida a 22°. La sangre se centrifugó a 1.000 r.p.m. durante 10 minutos, separándose a continuación el sobrenadante o porción del plasma rico en plaquetas. Esta última se centrifugó a 3.000 r.p.m. durante 30 minutos, separando a continuación el sobrenadante y redisolviendo el precipitado que contenía las plaquetas con 50 ml. de plasma. Los concentrados se mantuvieron en agitación continua, siendo transfundidos dentro de las 48 horas siguientes. El análisis de la composición de los mismos mostró un promedio por unidad de 682×10^9 plaquetas, $4,22 \times 10^8$ leucocitos y 49×10^8 hematíes; mientras que los concentrados de hematíes contenían 126×10^8 plaquetas, $26,1 \times 10^8$ leucocitos y $202,5 \times 10^{10}$ hematíes.

Los escrutinios de anticuerpos linfocitotóxicos se efectuaron a 22° con sueros obtenidos a los 15 días de cada transfusión frente a un panel equilibrado de linfocitos de sangre periférica obtenidos de treinta donantes. Los sueros de los pacientes transfundidos con concentrados de plaquetas se escrutaron además frente a linfocitos T a 4° y 37° y frente a linfocitos B a 4°, 22° y 37° procedentes de veinte donantes. Una reacción se consideró positiva si mostraba una citotoxicidad superior al 20 %.

Las características clínicas e inmunológicas de los dos grupos de pacientes se recogen en la tabla I. La supervivencia del injerto se calculó mediante el análisis actuarial y la diferencia entre las medias mediante la t de Student.

RESULTADOS

— Linfocitotoxicidad después de las transfusiones de concentrados de plaquetas y de sangre:

Ocho pacientes (21 %) de los transfundidos con plaquetas desarrollaron anticuerpos citotóxicos reactivos con linfocitos de sangre periférica; de ellos seis tenían antecedentes de embarazos. Este índice de sensibiliza-

TABLA I

CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNOLOGICAS DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS, TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS O CON SANGRE

	Plaquetas (%)	Sangre	p
Número de enfermos	10	34	
Edad, años	36,9 ± 11,2	34,8 ± 8,7	NS
Sexo:			
Varones	8 (80)	18 (52,9)	NS
Hembras	2 (20)	16 (47,1)	
Tiempo en diálisis, meses	42,4 ± 17,0	55,9 ± 37,2	NS
Antecedentes de embarazo	2 (20)	7 (20,5)	NS
Transfusiones de sangre preoperatorias:			
1-4	0 (0)	6 (17,6)	
≥ 5	0 (0)	28 (82,4)	
Intervalo desde la última transfusión, meses	9,0 ± 4,3	9,4 ± 9,0	NS
Transfusiones de sangre peroperatorias	9 (90)	32 (94,1)	NS
Incompatibilidades HLA-A, B:			
0-1	4 (40)	13 (38,2)	NS
2-4	6 (60)	21 (61,8)	
Incompatibilidades HLA-DR:			
0	2 (20)	9 (26,4)	NS
1-2	1 (10)	12 (35,2)	

ción fue similar al que presentaron treinta pacientes en lista de espera, no transfundidos, después de recibir cinco unidades de sangre ya que cinco (16,6 %) desarrollaron anticuerpos linfocitotóxicos, de los que dos habían tenido embarazos previos.

Los escrutinios de anticuerpos efectuados con los sueros de los pacientes transfundidos con plaquetas frente a linfocitos T y B a diversas temperaturas mostraron unos índices de sensibilización mayor que los detectados frente a linfocitos totales de sangre periférica a 22°. Anticuerpos reactivos con los linfocitos B a 37°, 22° y 4° estuvieron presentes en diecinueve (50 %), dieciocho (47,3 %) y diez (26,3 %) pacientes respectivamente, mientras que anticuerpos frente a linfocitos T se detectaron a 37° en ocho pacientes (21 %) y a 4° en nueve (23,7 %). Como puede apreciarse en la figura 1, la citotoxicidad de los sueros fue superior al 90 % del panel solamente en tres pacientes, de los que dos habían tenido embarazos previos. El porcentaje de pacientes sensibilizados, así como la amplitud de la citotoxicidad tras las transfusiones de plaquetas, no fueron diferentes de las señaladas por otros autores²¹ en pacientes que recibieron igual número de unidades de sangre.

— Supervivencia del injerto renal:

La supervivencia actuarial del injerto en grupo de pacientes transfundidos con concentrados de plaquetas y con sangre se señala en la figura 2. En el primero de ellos, cinco pacientes presentaron rechazo agudo irreversible del injerto en el primer trimestre, tras haber mostrado en todos ellos un debut funcional normal, y un paciente reingresó en hemodiálisis al décimo mes por rechazo crónico. Dos injertos fracasaron por trombosis arterial y fístula urinaria irreparable, siendo nefrectomizado el segundo en presencia de una función renal normal (tabla II).

De los treinta y cuatro trasplantes efectuados en los pacientes transfundidos con sangre, solamente cuatro

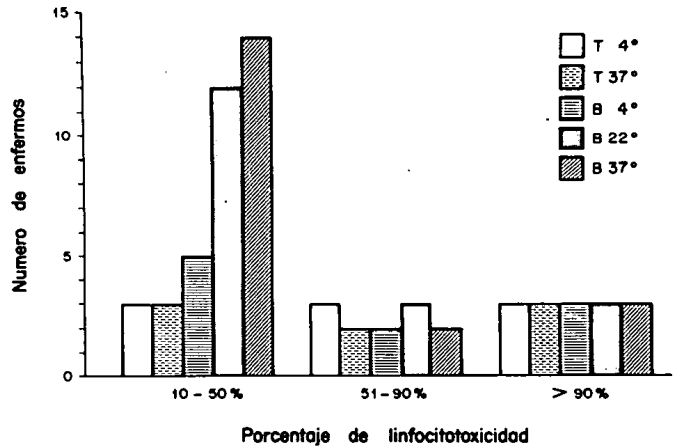


Fig. 1.—Escrutinio de anticuerpos citotóxicos frente a linfocitos T y B a 4°, 22° y 37° en los pacientes transfundidos con plaquetas.

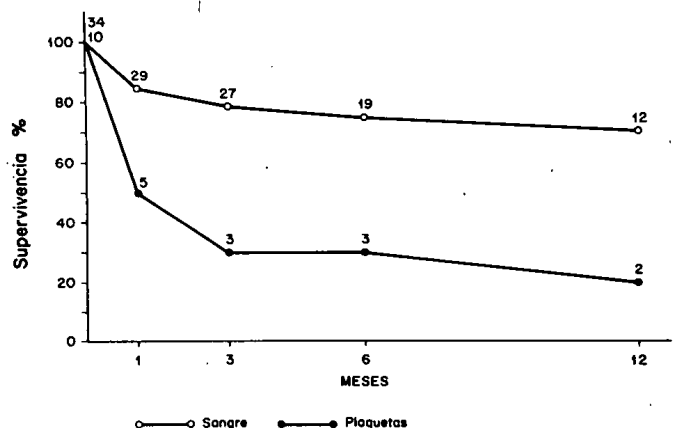


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del injerto en los pacientes transfundidos con plaquetas o con sangre.

presentaron rechazo agudo irreversible. Tres injertos fracasaron por motivos no inmunológicos, consistentes en una estenosis arterial y dos fístulas urinarias, una de ellas asociada a ruptura del injerto. Un paciente recibió

TABLA II

CAUSAS DEL FRACASO DEL TRASPLANTE RENAL

	Plaquetas (%)	Sangre
Inmunológicas:		
• Rechazo agudo	5 (50)	4 (11,7)
• Rechazo crónico	1 (10)	0 (0)
No inmunológicas:		
• Trombosis arterial	1 (10)	0 (0)
• Estenosis arterial	0 (0)	1 (2,9)
• Fístula urinaria	1 (10)	2 (5,9)
• Riñón no viable	0 (0)	1 (2,9)
• Fallecimiento	0 (0)	1 (2,9)

un injerto no viable y una enferma falleció de hemorragia aguda retroperitoneal en presencia de una función renal normal, constituyendo el único fallecimiento en los cuarenta y cuatro pacientes estudiados.

El análisis de los rechazos agudos en los dos grupos de pacientes mostró en los transfundidos de plaquetas, además de la mayor incidencia de rechazos agudos irreversibles ($p < 0,01$), un debut ligeramente más precoz (p NS) que los transfundidos con sangre (tabla III).

TABLA III

RECHAZO AGUDO DEL INJERTO EN LOS PACIENTES TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS O CON SANGRE

	Plaquetas	Sangre	p
Pacientes con rechazo agudo	9 (90)	28 (82,3)	NS
Rechazos agudos irreversibles	5 (50)	4 (11,7)	$< 0,01$
Debut del primer rechazo, días	$4,2 \pm 1,8$	$6,0 \pm 4,8$	NS

Cinco trasplantes se efectuaron en pacientes con escrutinios de anticuerpos linfocitotóxicos positivos; los dos transfundidos con plaquetas presentaron fallo del injerto en el primer y décimo mes de evolución, por rechazo agudo y crónico respectivamente; de los tres restantes, transfundidos con sangre, uno presentó rechazo agudo irreversible y los otros dos cursan con función renal normal. De los cinco pacientes transfundidos con concentrado de plaquetas que precisaron por requerimientos clínicos entre una y cinco transfusiones de sangre previamente al trasplante ninguno presentó rechazo irreversible del injerto.

DISCUSION

Este trabajo es, en nuestro conocimiento, el primero publicado en la literatura sobre el efecto de las transfusiones de concentrados de plaquetas en un programa de trasplante renal de cadáver. Estudios previos en el hombre habían señalado el posible efecto beneficioso de las transfusiones de sangre donante específicas desprovistas de hematíes en trasplantes renales de vivo con reactividad en el cultivo mixto de linfocitos e incompatibilidad Rh^{31,32}, al tiempo que diversos estudios experimenta-

les en monos y ratas²⁸⁻³⁰ describían que las transfusiones de plaquetas provocaban una mejoría de la supervivencia del injerto con una mínima sensibilización frente a los antígenos del sistema HLA. Nuestros resultados en cambio muestran que las transfusiones de concentrados de plaquetas indujeron unos índices de sensibilización similares a los obtenidos con igual número de transfusiones de sangre sin que se derivase beneficio alguno en la supervivencia del injerto. De hecho los porcentajes de injertos rechazados en los pacientes trasfundidos con plaquetas no difieren de los encontrados por otros autores en pacientes no transfundidos¹⁻⁹ y coincide con nuestra experiencia previa en nueve pacientes que recibieron un trasplante renal sin haber sido transfundidos (no publicado).

Si bien el número de pacientes trasplantados tras recibir los concentrados de plaquetas es reducido, creemos que los resultados obtenidos en el grupo control de pacientes transfundidos con sangre y trasplantados simultáneamente con aquéllos hace muy improbable que el elevado porcentaje de rechazos encontrado en los primeros obedezca al azar y sugiere en cambio que las transfusiones de concentrado de plaquetas no mejoraron la supervivencia del injerto renal.

Los índices de sensibilización detectados en los pacientes transfundidos con concentrados de plaquetas no difirieron de los hallados en pacientes transfundidos con el mismo número de unidades de sangre^{21,22} y, al igual que en éstos, los embarazos previos predispusieron al desarrollo de anticuerpos^{21,33}. Cuando los sueros se escrutaron frente a linfocitos T y B a diferentes temperaturas el número de pacientes sensibilizados fue mayor que frente a linfocitos de sangre periférica a 22°, constatándose la mayor sensibilidad de los escrutinios a distintas temperaturas señalado por otros autores.^{21,34} La mayor sensibilización detectada frente a los linfocitos B parece estar en relación con la mayor población antigénica representada en ellos que incluye, entre otros, antígenos del sistema HLA-A, B, HLA-DR, antígeno Lewis y otros específicos de los antígenos B³⁵. Dado que los concentrados administrados a nuestros pacientes contenían, además de las plaquetas, portadoras de los antígenos HLA-A, B³⁶, la población leucocitaria de la sangre, no resultan sorprendentes los niveles de sensibilización detectados. Quizás ésta sea la razón por la que nuestros hallazgos no coinciden con los obtenidos por BORLEFFS y cols.²⁸ y OH²⁹ en monos Rhesus y ratas respectivamente. Estos autores transfundieron plaquetas con mínima contaminación leucocitaria y obtuvieron unos bajos niveles de sensibilización. Sin embargo, MARQUET y cols.³⁷ observaron en experiencias en perros unos niveles de sensibilización similares en los animales transfundidos con plaquetas o con sangre sin que con las primeras se obtuviera la mejoría en la supervivencia del injerto renal obtenida con las transfusiones de sangre. Estos resultados sugieren que quizás las plaquetas podrían ser inmunógenas o tolerogénicas según la especie animal.

Nosotros evitamos la deleucotización de los concentrados de plaquetas dado que las transfusiones de sangre deleucotizada no parecen mejorar la supervivencia del injerto^{8,9} y que los leucocitos según diversos estudios experimentales y clínicos^{17,19,38,39} podrían ser los responsables del beneficio transfusional. Así WOOD y cols.³⁸ han señalado que en los ratones se puede obtener inmunotolerancia a injertos de piel mediante transfusiones previas de sangre total o leucocitos, pero no con hematíes o plasma. RAPAPORT y DAUSSET³⁹ han obtenido en el hombre inmunotolerancia a injertos de piel con inyecciones previas de extractos citoplasmáticos leucocitarios. En ambas experiencias el número de leucocitos inyectados resultó fundamental para la obtención de tolerancia inmunológica ya que dosis superiores o inferiores indujeron el rechazo del injerto.

El elevado índice de rechazos en los pacientes transfundidos con concentrados de plaquetas sugiere que con ellos no obtuvimos el beneficio transfusional alcanzado por las transfusiones de sangre. El análisis comparativo de la composición de los concentrados de plaquetas y los concentrados de hematíes transfundidos a nuestros pacientes mostró que, junto al mayor número de plaquetas, los primeros contenían una cuantía de leucocitos seis veces menor, además de un escaso contenido de hematíes. SIRCHIA y cols.²⁶ han señalado que la transfusión de tres alícuotas de treinta mililitros de sangre no se acompañaron del beneficio transfusional observado en los pacientes que recibieron trescientos mililitros de sangre, sugiriendo que ello podría obedecer a que el número de leucocitos inyectado en los primeros sería unas diez veces menor en cada transfusión.

Acerca del posible papel de los hematíes en la obtención del beneficio transfusional, KEOWN y DESCAMPS⁴⁰ han sugerido que los responsables del mismo serían los propios hematíes. Según estos autores la fagocitosis de los hematíes alterados, por parte de las células fagocíticas mononucleares, podrían crear un estadio transitorio de inmunotolerancia. En esta línea, DE SOUSA⁴¹ ha señalado la inhibición con ferritina de la respuesta mitógena de los linfocitos T frente a diversos estímulos incluida la respuesta en el cultivo mixto de linfocitos y ha sugerido que el acúmulo de hierro tras las transfusiones podría inducir un reclutamiento de la población linfomonocitaria en los sitios de acumulación de los hematíes envejecidos, creando un estado de «invisibilidad» de injertos periféricos tales como el riñón. Según esta hipótesis el escaso contenido de hematíes en los concentrados de plaquetas sería insuficiente para la obtención del beneficio transfusional.

En conclusión, nuestros hallazgos señalan que los pacientes transfundidos con concentrados de plaquetas presentaron unos índices de sensibilización similares a los obtenidos con transfusiones de sangre. A pesar del escaso número de trasplantes efectuados en estos pacientes, el elevado porcentaje de injertos agudamente rechazados, comparativamente con los transfundidos con

sangre, indica que las transfusiones de plaquetas no mejoran la supervivencia del trasplante renal de cadáver.

Agradecimiento

Agradecemos a la señorita Amparo Puig la mecanografía del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- OPELZ, G.; SENGAR, D. P.; MIKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.: «Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants». *Transplant. Proc.*, 5: 253-259, 1973.
- WALTER, S.; POULSEN, L. R.; FRIEDBERG, M.; AFZELIUS, R.; FEDERSPIEL, B. H.; LARSEN, H. W., y PETERSEN, K.: «The effect of blood transfusions on renal allograft survival». *Scand. J. Urol. Nephrol.* (suppl.), 42: 62-64, 1977.
- SOLHEIM, B. G.; FLATMARK, A.; JERVELL, J., y ARNESEN, E.: «Influence of blood transfusions in kidney allograft and uremic patient survival». *Scand. J. Urol. Nephrol.* (suppl.), 42: 65-69, 1977.
- SIRCHIA, G.; MERCURIALI, F.; SCALAMOGNA, M.; ROSSO DI SAN SECONDO, V.; PIZZI, D., y POLI, F.: «The cadaver kidney transplantation programme of Milano: Immunological report». *Transplantation*, 23: 391-395, 1977.
- ULDALL, P. R.; WILKINSON, R.; DEWAR, P. J.; MURRAY, S.; MORLEY, A. R.; BAXBY, K.; HALLAR, R., y TAYLOR, R. M. R.: «Factors affecting the outcome of cadaver renal transplantation in Newcastle upon Tyne». *Lancet*, 2: 316-319, 1977.
- POLESKY, H. F.; McCULLOGH, J. J.; YUNIS, E.; HELGESON, M. A.; ANDERSEN, R. C.; SIMMONS, R. L., y NAJARIAN, J. S.: «The effect of transfusion of frozen thawed deglycerolized red cells on renal graft survival». *Transplantation*, 24: 449-452, 1977.
- BLAMEY, R. W.; KNAPPS, M. S.; BURDEN, R. P., y SALISBURY, M.: «Blood transfusion and renal allograft survival». *Brit. Med. J.*, 1: 138-140, 1978.
- PERSIJN, G. G.; COHEN, B.; LANSBERGER, Q., y VAN ROOD, J. J.: «Retrospective and prospective studies on the effect of blood transfusions in renal transplantation in the Netherlands». *Transplantation*, 28: 396-401, 1979.
- OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «Dominant effect of blood transfusions on kidney graft survival». *Transplantation*, 29: 153-158, 1980.
- CORRY, R. J.; WEST, J. C.; HUNSICKER, L. G.; SCHANBACHER, B. A., y LACHEN BRUCH, P. A.: «Effect of timing of administration and quantity of blood transfusion on cadaver renal transplant survival». *Transplantation*, 30: 425-428, 1980.
- PERSIJN, G. G.; VAN LEEUWEN, A.; PARLEVLIET, J.; COHEN, B.; LANSBERGER, Q.; D'AMARO, J., y VAN ROOD, J. J.: «Two major factors influencing kidney graft survival in Eurotransplant: HLA-DR matching and blood transfusion(s)». *Transplant. Proc.*, 13: 150-154, 1981.
- SPEES, E. K.; VAUGHN, W. K.; NIBLACK, G.; WILLIAMS, G. M.; AMDOS, D. B.; FILO, R. S.; McDONALD, J. C., y MENDEZ-PICON, G.: «The effect of blood transfusion on cadaver renal transplantation: A prospective study of the Southeastern organ procurement foundation 1977-1980». *Transplant. Proc.*, 13: 155-160, 1981.
- WILLIAMS, K. A.; TING, A.; FRENCH, M. E.; OLIVER, D., y MORRIS, P. J.: «Preoperative blood transfusions improve cadaveric renal allograft survival in non-transfused recipients». *Lancet* 1: 1104-1106, 1980.
- FASSBINDER, W.; FREI, U.; PERSIJN, G.; BECHSTEIN, P. B.; SCHOPOW, K.; DATHE, G.; JONAS, D.; WEBER, W.; KUEHN, P., y SCHOEPPE, W.: «Graft survival in renal allograft recipients transfused perioperatively only». *Transplant Proc.*, 14: 164-167, 1982.
- OPELZ, G.; MICKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.: «Blood transfusions and kidney transplants: Remaining controversies». *Transplant. Proc.*, 13: 136-141, 1981.
- VAS ES, A. A., y TERASAKI, P. I.: «Blood transfusions and kidney allograft survival». *Transplant. Proc.*, 13: 1284-1287, 1981.
- MAKI, T.; OKAZAKI, H.; WOOD, M. L., y MONACO, A. P.: «Mouse skin allograft model for study of pregraft blood transfusion». *Transplant. Proc.*, 14: 394-396, 1982.
- SINGAL, D. P.; FAGNILLI, L., y JOSEPH, S.: «Blood transfusions induce antiidiotypic antibodies in renal transplant patients». *Transplant. Proc.*, 15: 1005-1008, 1983.
- LENHARD, V.; MAASEN, G.; GROSSE-WILDE, H.; VERNET, P., y OPELZ, G.: «Effect of blood transfusions in immunoregulatory mononuclear cells in prospective transplant recipients». *Transplant. Proc.*, 15: 1011-1015, 1983.
- OPELZ, G., y VAN ROOD, J. J.: «Mechanisms responsible for the blood transfusion effect». *Transplant. Proc.*, 15: 1520-1521, 1983.
- OPELZ, G.; GRAVER, B.; MICKKEY, R., y TERASAKI, P. I.: «Lymphocytotoxic antibodies responses to transfusions in potential kidney transplant recipients». *Transplantation*, 32: 177-183, 1981.

22. FAUCHET, R.; DUNN, J. E.; CAMPION, J. P.; LEGOGAMP, P.; GENETET, B.; LAUNOIS, B., y CARTIER, F.: «Lymphocytotoxic activity provoked by transfusions protocols». *Transplant. Proc.*, 14: 355-358, 1982.
23. D'APICE, A. S. F., y TAIT, B. D.: «An elective transfusion policy: Sensitization rates, patient transplantability and transplant outcome». *Transplantation*, 33: 191-195, 1982.
24. FULLER, T. C.; BURROUGHS, J. C.; DELMONICO, F. L.; RUBIN, K. T.; COSIMI, A. B., y RUSELL, P. S.: «Influence of frozen blood transfusions on renal allograft survival». *Transplant. Proc.*, 14: 293-295, 1982.
25. SALVATIERRA, O.; AMEND, W.; VINCENTI, F.; POTTER, D.; IWA-KI, I.; OPELZ, G.; TERASAKI, P. I.; DUCA, R.; COCHRUM, K. C.; HOPPER, S., y FEDUSKA, N. J.: «Pretreatment with donor-specific blood transfusions in related recipients with high MLC». *Transplant. Proc.*, 13: 142-149, 1981.
26. SIRCHIA, G.; MERCURIALI, F.; PIZZI, C.; ROSSO DI SAN SECONDO, V.; BORZINI, P., y ANIASI, A.: «Blood transfusion and kidney transplantation: Effect of small dose of blood on kidney graft function and survival». *Transplant. Proc.*, 14: 262-271, 1982.
27. BURROWS, L.; SCHANZER, H.; FEINGOLD, R.; MILLER, C.; GIANNONE, G.; CURTIS, A.; RUBINSTEIN, P., y FOTINO, M.: «The use of repeated third party small aliquot HLA-defined blood transfusion in renal recipients». *Transplant. Proc.*, 15: 956-961, 1983.
28. BORLEFFS, J. C. C.; NEUHAUS, P.; VAN ROOD, J. J., y BALNER, H.: «Platelet transfusions improve kidney allograft survival in Rhesus monkeys and induce virtually no cytotoxic antibodies». *Lancet*, 1: 1117-1118, 1982.
29. OH, J. M., y McCLURE, H. M.: «Lymphocytotoxic antibodies induced by blood, stored blood and platelets in Rhesus monkeys». *Transplant. Proc.*, 14: 410-412, 1982.
30. MARTIN, D. C.; HEWITT, C. W.; OSBÖRNE, J. G.; DOWDY, S. F.; FRISTOL, T. L.; RUSELL, L. A., y COTE, J.: «Enhanced kidney graft survival in rats by single or multiple blood transfusion(s) and various blood products». *Transplant. Proc.*, 14: 407-409, 1982.
31. SCHWEIZER, R.; BARTUS, S.; SILVER, H., y McLEAN, R. H.: «Kidney transplantation using specific blood transfusion despite Rh incompatibility». *Transplantation*, 32: 345-347, 1981.
32. SALVATIERRA, O.; IWAKY, I.; VINCENTI, F.; AMEND, W.; TERASAKI, P.; GAROVOY, M.; DUCA, R.; HOPPER, S., y FEDUSKA, S.: «Update of the University of California at San Francisco experience with donor specific blood transfusions». *Transplant. Proc.*, 14: 363-366, 1982.
33. SANFILIPPO, F.; VAUGHN, W. K.; BOLLINGER, R. R., y SPEES, E. K.: «Comparative effect of pregnancy, transfusions and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results». *Transplantation*, 34: 360-366, 1982.
34. ETHEREDGE, E. E.; SICARD, G. A., y ANDERSON, C. B.: «Increased detection of leukocytotoxic antibodies by thermal discrimination and their influence on renal allograft survival». *Transplantation*, 27: 12-17, 1979.
35. MORRIS, P. J., y TING, A.: «The cross-match in renal transplantation». *Tissue Antigens*, 17: 75-82, 1981.
36. KISSMEYER NIELSEN, F.: «Matching for HLA». En *Kidney Transplantation*. Edit. Grune and Stratton, New York, pp. 107-126, 1979.
37. MARQUET, R. L.; TANK, B.; HEINEMAN, E.; OBERTOP, H.; NIELSEN, G. J. C. M.; BIJNEN, A. B.; WESTBROEK, D. L., y JEEKEL, J.: «Pretransplant platelet transfusions do not improve kidney allograft survival in beagle dogs». *Lancet*, 1: 774, 1983.
38. WOOD, P.; HORSBURSGH, T., y BRENT, L.: «Specific unresponsiveness to skin allograft in mice». *Transplantation*, 31: 8-14, 1981.
39. RAPAPORT, F. T., y DAUSSET, J.: «The possible role of leukocyte components in the production of the beneficial effects of blood transfusion in human transplantation». *Transplant. Proc.*, 15: 952-955, 1983.
40. KEOWN, P. A., y DESCAMPS, B.: «Improved renal allograft survival after blood transfusion: A nonspecific, erythrocyte mediated immunoregulatory process?» *Lancet*, 1: 20-22, 1979.
41. DE SOUSA, M.: «Blood transfusions and allograft survival: Iron-related immunosuppression?» *Lancet*, 2: 681-682, 1983.