

# Efecto de las transfusiones donante-específicas en la evolución del trasplante renal de vivo

J. J. PLAZA PEREZ, M. MORENO \*, M. KREISLER \* y L. HERNANDO.

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz.

\* Servicio de Inmunología. Clínica Puerta de Hierro.

## RESUMEN

Hemos estudiado el efecto que las transfusiones donante-específicas (TDE) tienen en el curso clínico y en la respuesta inmunológica de 22 trasplantes de vivo haploidénticos (padre-hijo), receptores potenciales de un primer injerto. El protocolo de TDE consistió en la administración de 200 ml. de sangre completa del donante al receptor en tres ocasiones con intervalo de 3 semanas entre cada una. Antes y 15 días después de cada transfusión se investigó la presencia de anticuerpos inespecíficos y específicos contra el donante (4° C, 20° C, 37° C), así como la citotoxicidad mediada por células (CMC) y la reacción en el cultivo linfocitario mixto (CML). Sólo se trasplantaron los enfermos con prueba cruzada negativa contra los linfocitos del donante. Cuatro de los enfermos (18 %) desarrollaron anticuerpos y no fueron trasplantados. De dieciséis pacientes que recibieron el injerto, quince (93 %) mantienen el riñón funcionando 4-24 meses después del trasplante ( $\bar{X}$  = 13 meses). El único perdido, a los 2 meses de evolución, se debió a un rechazo. La respuesta alógena específica a las transfusiones en lo que respecta al CML y a la CMC fue muy heterogénea no permitiendo extraer conclusiones en cuanto al mecanismo de acción de las TDE. Los dos pacientes restantes, concluidas las TDE sin haber desarrollado anticuerpos, están pendientes de trasplantarse.

Palabras clave: Trasplante renal haploidéntico. Transfusión donante-específico.

## EFFECT OF DONOR SPECIFIC BLOOD TRANSFUSION'S ON GRAFT OUTCOME OF ONE HAPLOTYPE RENAL TRANSPLANTS

### SUMMARY

We have studied the effects of donor-specific blood transfusions (DSBT) on graft outcome and immune response in 22 one-haplotype related pairs (parent-child) potential recipients of first kidney graft.

The DSBT procedure involved the administration of 200 ml. of fresh whole blood on three separate occasions at approximately 3 weeks intervals. Before and after each DSBT, recipients were tested for non-specific and specific cytotoxic antibodies (4° C, 20° C, 37° C). Mixed lymphocyte culture (MLC) and specific cell-mediated cytotoxicity (CMC) were checked at the same times. Kidney transplantation was performed only when the cross-match against T and B cell was negative. Four out of the 22 patients (18 %) became sensitized to the donor and therefore did not receive the graft. Sixteen patients were transplanted and 15 of them (93 %) have presently functioning grafts 4 to 24 months after surgery ( $\bar{X}$  = 13 months); the single graft loss occurred two months after transplantation and was due to rejection. The in vitro specific allogeneic response to transfusions is very heterogeneous with respect to MLC and CML test. The two last patients with negative cross-match are now waiting for kidney transplant.

Key words: Haploidentical kidney transplant. Donor specific blood transfusions.

Correspondencia: Dr. J. J. Plaza Pérez.  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
Madrid-3.

**INTRODUCCION**

En la década de los sesenta la transfusión de sangre a los enfermos en programa de diálisis se basaba en criterios estrictos de necesidad clínica, debido sobre todo al temor de que los pacientes desarrollaran anticuerpos citotóxicos que dificultaran o impidieran el trasplante renal, pero también al riesgo que la transfusión comportaba en la transmisión de la hepatitis B, en la supresión del estímulo para la síntesis de eritropoyetina, y en la hemosiderosis por acúmulo de hierro.

Sin embargo, a partir de la publicación por OPELZ y TERASAKI<sup>1</sup> en 1973 sobre el efecto favorable que las transfusiones de trasplante tenían en la evolución y supervivencia del injerto, confirmada luego por otros trabajos clínicos<sup>2-4</sup> y experimentales<sup>5,6</sup> se produjo un cambio en esta política restrictiva, primero simplemente liberalizándose la indicación de la transfusión y posteriormente adoptándose programas de transfusiones intencionados en la mayor parte de los centros.

El beneficio de las transfusiones en la evolución de los injertos de donante vivo ha sido menos claro y, cuando menos, discutida durante algún tiempo<sup>7,8</sup> y esto quizás se deba a los buenos resultados que este tipo de injertos tienen por sí mismos, ya que superan la supervivencia de los de cadáver en un 25 % aproximadamente al primer año de evolución<sup>9</sup>. No obstante, de forma global su mejor pronóstico se basa en los excelentes resultados del trasplante entre hermanos HLA idénticos y entre familiares haploidénticos con cultivo linfocitario mixto (CML) poco reactivo, ya que la evolución de los injertos realizados entre familiares haploidénticos con reactividad linfocitaria mixta elevada son semejantes a los de cadáver<sup>10,11</sup> siendo por tanto cuestionable su indicación.

En 1978 SALVATIERRA y cols., basándose en estudios experimentales<sup>12,13</sup> y clínicos<sup>14</sup> previos, que demostraban una mejor evolución del injerto en aquellos sujetos que previamente al trasplante habían sido sensibilizados con la sangre del donante, y buscando un método que permitiera al receptor obtener los beneficios de la transfusión, con el menor riesgo posible de sensibilización, como había demostrado FERRARA<sup>15</sup> comenzaron a utilizar un protocolo de transfusiones con sangre del propio donante (transfusiones donante-específicas TDE) en sujetos vivos haploidénticos con un CML reactivo y por tanto con elevado riesgo de llevar una evolución desfavorable<sup>16</sup>.

Los resultados obtenidos inicialmente por estos autores en más de 100 pacientes, con una supervivencia del injerto superior al 90 % en el primer año<sup>17</sup> y la confirmación de los resultados por otros grupos<sup>18-20</sup> nos ha animado a desarrollar un protocolo parecido, exceptuando el hecho de que se ha aplicado a los receptores de injertos de vivo haploidénticos, independientemente de la reactividad que mostraran contra el donante en el CML.

Otro motivo para el desarrollo del protocolo además de sus buenos resultados teóricos ha sido la escasez de donantes de cadáver.

**PACIENTES Y METODOS**

Desde enero de 1982 a enero de 1984 se estudiaron 22 enfermos, 13 hombres y 9 mujeres, con edades comprendidas entre 17 y 43 años ( $\bar{X}$  = 26), receptores potenciales de un primer trasplante renal.

Todos ellos disponían de un donante vivo haploidéntico (17 madre, 4 padre, 1 hermana) y conocían el riesgo teórico de sensibilización referido en la literatura (25-30 %) con la consiguiente exclusión del trasplante en el caso de desarrollarse aquella. Excepto 2 enfermos, todos los demás habían sido transfundidos con anterioridad con sangre de banco (2-30 unidades). Como ya se ha indicado no se consideró la respuesta basal del CML como criterio de selección, teniendo todos los enfermos al comienzo del protocolo una prueba cruzada negativa contra los linfocitos T y B del donante.

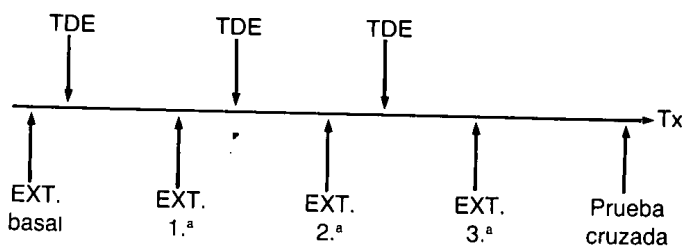
El programa de TDE consistió en la administración donante-receptor de tres unidades de 200 ml. de sangre fresca completa, con un intervalo aproximado entre cada una de 3 semanas, sin que durante el mismo recibiera el receptor ninguna medicación inmunosupresora. En 2 pacientes con incompatibilidad Rh únicamente se administraron dos unidades de sangre, desprovista de hemáties mediante gravitación con Hetastarch, seguidas de la administración intramuscular de gammaglobulina anti-Rh como ha sido descrito por SCHWEIZER<sup>21</sup>.

Basalmente y 15 días después de cada transfusión se determinó la presencia de anticuerpos citotóxicos contra los linfocitos T y B del donante a diferentes temperaturas (4° C, 20° C, 37° C) y contra los linfocitos totales de un panel de 30-50 donantes. En los pacientes que no se sensibilizaron, el día previo al trasplante se realizó una última prueba cruzada para descartar el posible desarrollo tardío de anticuerpos.

En los mismos períodos de tiempo se realizó un CML unidireccional, cuya reactividad se valoró cuantitativamente por medio de un índice de estímulo. Se estudió también la citotoxicidad específica mediada por células (CMC) a través de la liberación de Cr<sup>51</sup> de células diana específicas, inducida por las células citotóxicas generadas in vitro en el CML. Además de ambos parámetros considerados de forma específica (donante-específicas) se estudió la capacidad de respuesta no específica mediante reactividad alogénica y en respuesta a un mitógeno (PHA) (tabla I).

Debido a que la selección de los enfermos incluidos en el protocolo no se apoyó en criterio inmunológico alguno que no fuera la haploidenticidad en los antígenos de histocompatibilidad entre donante-receptor, a diferencia de los enfermos de otras series a los que se exigía una reactividad elevada previa en el CML específico, creímos oportuno clasificar a los pacientes a través de una valoración global de los parámetros inmunológicos estudiados, en altos y bajos respondedores, dependiendo

**TABLA I  
TRANSPLANTE RENAL DE VIVO  
PROTOCOLO DE TDE**



TDE: 200 c.c. sangre completa.  
EXT.: anticuerpos T y B (4° C, 20° C, 37° C).  
CML: específico, no-específico y PHA.  
CMC: (% liberación Cr<sup>51</sup>).

TABLA II

VALORACION DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA EN RELACION A DIVERSOS PARAMETROS

Altos respondedores		Bajos respondedores
≥ 7 (i.e.)	CML específico	< 7 (i.e.)
≥ 15 % liberación Cr <sup>51</sup>	CMC específico	< 15 % liberación Cr <sup>51</sup>
≥ 15 (i.e.)	CML no específico	< 15 (i.e.)
≥ 80 × 10 <sup>3</sup> c.p.m.	Respuesta a PHA	< 80 × 10 <sup>3</sup> c.p.m.
(+)	Anticuerpos <sup>a</sup> -panel	(-)

del grado de respuesta celular específica e inespecífica, así como de la presencia o no de anticuerpos citotóxicos contra el panel. Los criterios empleados para dicha clasificación se exponen en la tabla II.

El tiempo transcurrido entre la última TDE y el trasplante osciló entre 5 semanas y 6 meses, con una mayoría de enfermos trasplantados entre 6 y 10 semanas después de la última transfusión. En todos los casos el trasplante se realizó con prueba cruzada negativa contra los linfocitos T y B del donante.

La evolución clínica del injerto se siguió fundamentalmente a expensas de las variaciones diarias de la creatinina plasmática, y el tratamiento inmunosupresor, iniciado el día previo al trasplante, consistió en azatioprina (2-3 mg/kg/día) y prednisona (1,5 mg/kg/día), siendo ésta rápidamente reducida en el curso de las 3 primeras semanas. Los episodios de rechazo se trataron con dosis elevadas de 6-metilprednisolona (17 mg/kg/día) durante 3 días consecutivos.

El período de seguimiento de los enfermos osciló entre 4 y 24 meses. La supervivencia del injerto se valoró mediante métodos actuariales<sup>22</sup> y se comparó con la de un grupo de 22 pacientes de las mismas características (donante vivo haploideéntico, edad media 28 años, 60 % varones) que habían sido trasplantados en el período 1973-1981 sin TDE, pero sí en todos los casos que habían recibido transfusiones de sangre procedente de banco. El seguimiento de estos enfermos se prolongó durante 24 meses y el tratamiento inmunosupresor fue similar con azatioprina y esteroides.

RESULTADOS

Dieciséis de los veintidós pacientes estudiados con TDE fueron trasplantados en razón a una prueba cruzada negativa con el donante (linfocitos T y B) y quince de ellos (93 %) mantienen el riñón funcionando entre 4 y 24 meses después de recibir el injerto ( $\bar{X}$  = 13 meses).

De los seis enfermos restantes, cuatro se sensibilizaron contra el donante (18 %) y no fueron trasplantados pasando de nuevo a la lista de espera de cadáver. Los dos enfermos restantes han concluido recientemente el programa de TDE siendo la prueba cruzada negativa y están a la espera de recibir el injerto (tabla III).

TABLA III

TRASPLANTE RENAL DE VIVO. TDE EVOLUCION GLOBAL DE LOS ENFERMOS TRANSFUNDIDOS

	16 trasplantados con prueba cruzada negativa - 15/16 funcionan (93 %)
22 enfermos	4 no trasplantados por prueba cruzada positiva (18 %)
	2 en espera de Tx, prueba cruzada negativa

Enfermos trasplantados. Evolución global del injerto

Los dieciséis enfermos que recibieron el injerto de un donante haploideéntico con prueba cruzada negativa tenían una edad media de 26 años (17-43 años).

Todos tuvieron diuresis y función renal inmediata suficiente para hacer innecesario el empleo de diálisis. La mortalidad fue nula.

Quince de los dieciséis injertos funcionan en la actualidad (93 %) entre 4 y 24 meses después del trasplante ( $\bar{X}$

TRANSPLANTE RENAL DE VIVO HAPLOIDENTICO. TDE

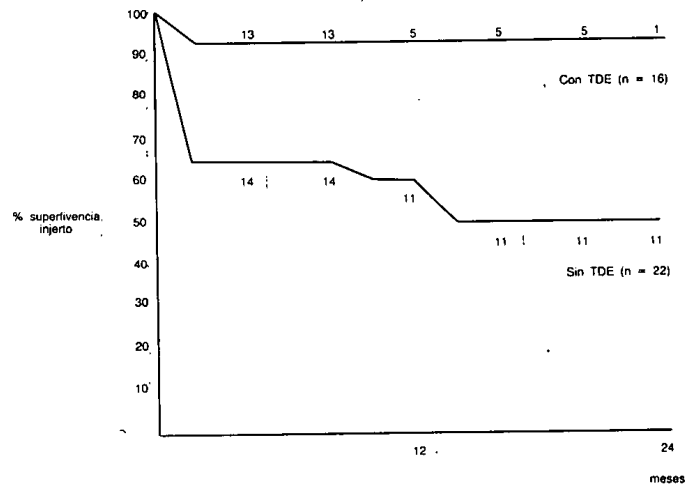


Fig. 1.—Curva actuarial de supervivencia del injerto en pacientes con y sin TDE.

13 meses), siendo el único que se perdió debido a una nefropatía de rechazo con afectación vascular a los 2 meses del injerto.

En comparación con esta serie, los 22 enfermos trasplantados de donante vivo haploideéntico sin TDE tuvieron una mortalidad de un 9 % a los 2 primeros años, semejante a la de los pacientes con TDE, pero la supervivencia del injerto fue significativamente menor al primero (59 %) y al segundo año (50 %) ( $p < 0,005$ ) (Fig. 2).

Correlación entre la evolución del injerto y la respuesta inmunológica del paciente

De acuerdo con una valoración global de los parámetros inmunológicos estudiados, los enfermos se segregaron en dos grupos, de «altos» y «bajos» respondedores.

Se definieron como altos respondedores aquellos que tenían un CML específico  $\geq 7$  de índice de estimulación,

con una CMC y un CML inespecífico por lo general elevado (tabla I). Ocho enfermos fueron encuadrados en este grupo, habiendo presentado cinco de ellos (62 %) algún episodio de rechazo agudo, que en un paciente conllevó la pérdida del injerto, y en otro a una oligoanuria prolongada por más de 45 días con la recuperación posterior de una función renal aceptable.

Los valores medios de la creatinina sérica al final del estudio de  $1,7 \pm 0,3$  mg. % en este grupo no fueron diferentes de los de los pacientes catalogados como bajos respondedores, a pesar de que éstos habían presentado un solo episodio de rechazo, y de que el tiempo medio de riesgo ha sido significativamente mayor (tabla IV). Es de destacar, como ha sido señalado en la literatura, que en cuatro de los seis enfermos que tuvieron crisis de rechazo, éstas se desarrollaron en el curso de la primera semana de evolución, planteando incluso, en dos de ellos, problemas de diagnóstico diferencial con otras causas de oliguria postrasplante.

En ambos grupos las modificaciones del CML (específico e inespecífico) y de la CMC después de las TDE, con respecto al estudio basal, fueron muy variables, no permitiendo obtener conclusiones sobre el posible mecanismo de acción de las transfusiones donante específicas en la respuesta del sujeto. En este mismo sentido se comprobó que al agrupar a los pacientes en tres grupos según que el CML específico no se modificase (=), aumentase ( $\uparrow$ ) o disminuyese ( $\downarrow$ ) después de las TDE con respecto a la basal, no se producía una variación uniforme de la CMC en el mismo sentido (todas las combinaciones se produjeron) e incluso los enfermos que ha-

bían presentado crisis de rechazo (R) estaban repartidos de forma semejante por los tres grupos (Tabla V). Solamente en los dos únicos pacientes en los que hasta la actualidad ha sido posible realizar un estudio inmunológico a largo plazo (más de un año de evolución) se ha encontrado una abolición específica de la respuesta celular, tanto proliferativa como citotóxica, manteniéndose conservada la respuesta a otros antígenos de histocompatibilidad distintos de los del donante.

### Enfermos sensibilizados

De los cuatro enfermos que desarrollaron anticuerpos contra el donante, tres lo hicieron después de la primera y uno después de la tercera TDE (caso 19) y en todos los casos los anticuerpos reaccionaron contra las dos poblaciones linfocitarias (T y B) y a todas las temperaturas ensayadas.

A excepción de un paciente (caso 16) que tenían anticuerpos contra el 50 % de las células del panel antes de comenzar el protocolo, los otros tres no las presentaban, pero las desarrollaron coincidiendo con la sensibilización específica contra el donante.

De igual modo que en los pacientes trasplantados, la valoración global de los parámetros inmunológicos nos permitió clasificar a tres de los pacientes (casos 16, 17 y 18) en el grupo de altos respondedores, y a uno (caso 19), precisamente el que sensibilizó más tardíamente, después de la tercera transfusión, en el de bajos respondedores (tabla VI).

TABLA IV

TRASPLANTE RENAL DE VIVO. TDE CORRELACION ENTRE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA Y LA FUNCION RENAL

Enfermo	CML (i.e.) específico Pre/Post	CML (i.e.) inespecífico Pre/Post	CMC (% Cr <sup>51</sup> ) Pre/Post	Crs (mg. %) (final del estudio)	Tiempo de evolución (meses)
<b>Altos respondedores</b>					
1	160/82	140/123	78/14	Hemodiálisis 1,7 2,2 2 1,3 1,7 1,4 1,6	2
2	8,2/9,5	15/20	15/40		14
3	35/6	34/8	35/30		11
4	20/11	43/5	54/27		9
5	6,3/17	33/52	37/54		8
6	56/24	66/107	n.t./38		7
7	10/6	20/10	14/n.t.		4
8	> 7/n.t.	n.t/n.t.	n.t/n.t.		4
				$1,7 \pm 0,3$	$8 \pm 3$
<b>Bajos respondedores</b>					
9	1,5/1,9	49/13	5/15	2	24
10	7,2/1,7	11/12,5	60/7	1,2	23
11	1,8/18	3/16	20/62	1,6	10
12	3,5/32	16/0	7,5/6	1,2	18
13	1,0/1,4	4,8/9,4	15/11	1,4	16
14	7,0/2,5	42/57	8,5/18	1,1	13
15	1,0/12	10/30	n.t/16	1,1	21
				$1,37 \pm 0,3$	$18 \pm 5$

n.t. = no testado.

COMENTARIOS

Los excelentes resultados de estos 16 trasplantes de vivo haploidénticos con TDE, con una mejoría en la evolución al año del 34 % respecto a los controles (93 % vs 59 %), igualando a los de hermanos HLA idénticos<sup>23</sup> (teóricamente los mejores candidatos para un trasplante) confirma plenamente los datos conocidos de la literatura. En la serie más numerosa de SALVATIERRA en UCLA

TABLA V

TRASPLANTE RENAL DE VIVO. TDE

Comparación entre CML y CMC a lo largo de la inmunización

CML	CML	CML	CML	CML	CML
—	—	® ↓	—	® ↑	↑
—	—	↓	—	↑	↑
—	↑	↓	—	↑	↑
® —	↑	↓	↓	↑	↑
—		® ↓	↓		
		® ↓	↓		

con más de 100 injertos y en otras semejantes a la nuestra<sup>24,25</sup> se recogen datos parecidos con incrementos del 40 % respecto a la supervivencia del injerto en los pacientes sin TDE (56 % vs 96 %). Estos resultados han llevado incluso a utilizar las transfusiones específicas en los sujetos haploidénticos con CML poco reactivo, considerados hasta la actualidad unos receptores idóneos<sup>26</sup> y permiten decir sin exagerar, que junto con el beneficio de las transfusiones de banco en la evolución del trasplante de cadáver<sup>1-4</sup> y el descubrimiento y utilización de las ciclosporina A como nuevo y potente inmunosupresor<sup>27,28</sup> las TDE son en la práctica uno de los pocos avances producidos en el campo del trasplante renal desde su comienzo hace ya más de 25 años.

Un hecho curioso de estos enfermos, también referido en la literatura, ha sido la precocidad en algunos casos de la aparición de las crisis de rechazo y que concretamente en cuatro enfermos se produjo en los seis primeros días de evolución. Este fenómeno, también observado en animales de experimentación, se ha puesto en relación con «ajustes» inmunológicos del receptor que qui-

zás no correspondan a crisis auténticas de rechazo, aunque podría simplemente deberse a una respuesta inmunológica secundaria por la presencia de células memoria<sup>17,24,25</sup>. En cualquier caso, las crisis revierten fácilmente bajo tratamiento esteroideo la mayoría de las veces.

A pesar de que el hecho empírico real sea la gran mejoría de la evolución del injerto, poco se sabe sobre el mecanismo de acción a través del que ésta se produce. Dos argumentos que quizás sean complementarios y no excluyentes entre sí se han manejado en su explicación<sup>17,24</sup>. En primer lugar, un «mecanismo de selección» a través del cual los TDE se limitarían a deslindar en la población a los «altos» de los «bajos» respondedores según desarrollaron o no anticuerpos específicos contra el donante. De esta forma, sólo se trasplantarían los enfermos con escasa respuesta inmune y por tanto los mejores candidatos, quedando excluidos aquellos que por tener una mayor reacción y desarrollar una prueba cruzada positiva contra el donante, verosíblemente iban a llevar una mala evolución del injerto.

Esta teoría, en principio atractiva, no explica sin embargo dos hechos. Primero: la mejor evolución de los pacientes con TDE y CML altamente reactivo (altos respondedores) con respecto a los que por tener una escasa reactividad celular en el CML (bajos respondedores) no son transfundidos específicamente<sup>24,26</sup>. Segundo: que el porcentaje de pacientes sensibilizados tras la TDE (20-30 %), es decir los que teóricamente llevarían una mala evolución caso de ser trasplantados, sea significativamente menor que el de los que pierden el injerto sin TDE previas<sup>29</sup>. Este último hecho es muy evidente en nuestros enfermos, pues contra un 18 % de pacientes sensibilizados y no trasplantados (4/22), el 41 % de los controles sin TDE perdieron el injerto en el primer año. Existen además otros hechos clínicos y experimentales en contra de que la «selección» sea el factor, o al menos el único factor, que justifique los buenos resultados de los TDE<sup>30,31</sup>.

Debe aceptarse, pues, que la exposición repetida a los antígenos del donante a través de la transfusión induce algún grado de tolerancia específica, bien por la aparición o activación de células supresoras o bien por el desarrollo de anticuerpos facilitadores. MAKI<sup>32</sup>, en injertos de piel realizados en conejos que previamente habían si-

TABLA VI

TRASPLANTE RENAL DE VIVO-TDE  
Respuesta inmunológica en los pacientes sensibilizados

Enfermo	Anticuerpos específicos Pre/Post	CML (i.e.) específico Pre/Post	CML (i.e.) inespecífico Pre/Post	CMC (% Cr <sup>51</sup> ) Pre/Post	Anticuerpos α-panel
16	0/+++	n.t/n.t.	n.t/n.t.	n.t/n.t.	++/+++
17	0/+++	26/n.t.	23/70	37/45	0/++
18	0/+++	8,2/30,7	18/19	n.t/20	0/++
19	0/+++	1,6/1,5	29/10	n.t/n.t.	0/++

n.t. = no testado.

do transfundidos del donante, ha podido demostrar la presencia de células supresoras, al menos en la fase precoz del reconocimiento. En otras experiencias se ha comprobado que la función de los linfocitos T supresores aumenta después de las transfusiones<sup>33</sup>, que los fenómenos de inmunidad celular disminuyen después de ellas<sup>34</sup>, y que las células mononucleares de sujetos transfundidos son capaces de suprimir la reacción del cultivo linfocitario mixto<sup>35</sup>. Estos argumentos parecen suficientes para al menos asignar algún papel a los linfocitos T supresores en la tolerancia inducida por los TDE, aunque también existen otras imputables al desarrollo de anticuerpos facilitadores dirigidos contra receptores antigénicos específicos de los linfocitos T<sup>36,37</sup>. No hemos observado a través de los resultados de la actividad celular de nuestros enfermos ninguna variación homogénea, de los parámetros estudiados que nos permita justificar los buenos resultados clínicos (tabla V). Únicamente y de forma general puede decirse que la mayor frecuencia e intensidad de las crisis de rechazo, incluido el enfermo que perdió el injerto, se produjeron en los pacientes del grupo de «altos respondedores». Los resultados de otros autores a este respecto varían. Algunos como COCHRUM<sup>38</sup> encuentran una caída casi sistemática de la CMC después de las TDE sin modificaciones valorables del cultivo linfocitario mixto. SOLLINGER<sup>39</sup> por el contrario en un estudio de 37 trasplantes no aprecia variación de los parámetros después de la TDE, pero sí 3-6 semanas después del trasplante momento en el que observa una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos T tanto a los estímulos alogénicos como a la acción de los mitógenos.

En nuestro estudio hemos pospuesto intencionadamente la monitorización postrasplante a un plazo más largo con objeto de evitar la depresión de la respuesta inmune inducida por el tratamiento inmunosupresor inicial, y evitar el precoz «reajuste» inmunológico aludido. De esta manera interpretamos la baja respuesta global de SOLLINGER a las 3-6 semanas postrasplante. Por el contrario, la falta de reacción selectiva a los antígenos del donante, con una capacidad de respuesta no específica normal, aun habiendo sido estudiados sólo en dos enfermos podrían explicar la excelente tolerancia clínica del injerto.

Quizá el único problema con el que ha tropezado la TDE ha sido el elevado porcentaje de enfermos que se sensibilizan específicamente contra el donante, no pudiendo ser trasplantados. Este porcentaje, de un 30 % en la experiencia más amplia de SALVATIERRA<sup>17</sup>, varía de unas series a otras aumentan de forma muy marcada hasta el 50-70 % cuando los TDE se utilizan en pacientes que han rechazado un injerto previo<sup>17,40</sup>.

La sensibilización a las TDE es más frecuente después de la primera transfusión y por lo general es específica y estrecha, como cabe esperar de la exposición a un número limitado de antígenos, no dificultando la posibilidad de un ulterior injerto de cadáver. En los pacientes que

reciben simultáneamente sangre no específica procedente de banco son más frecuentes las sensibilizaciones contra el panel y esto sí podría tener trascendencia clínica<sup>17,40</sup>.

A pesar de que los cuatro enfermos sensibilizados de nuestro grupo lo hicieran contra los linfocitos T y B del donante, haciendo imposible el trasplante, existe alguna evidencia de que la positividad exclusiva de los anticuerpos B calientes, bien por su carácter transitorio y negativización posterior, o bien porque se demuestre su falta de actividad anti-HLA A, B o C podrían no ser siempre un obstáculo insalvable para el mismo<sup>26,40</sup>. De cualquier forma el descenso del porcentaje de sensibilización hasta un 8-10 % mediante la utilización de sangre del donante previamente almacenada<sup>29,41</sup> o gracias al empleo simultáneo de azatioprina<sup>42</sup> han supuesto un gran avance en este sentido.

En resumen, el impacto que las TDE puede tener en el futuro del trasplante y por extensión en el tratamiento de la uremia es difícil de prever pero puede adivinarse muy importante, no sólo ya por los excelentes resultados obtenidos con donantes vivos relacionados haploidénticos (relativamente sencillos de encontrar en una familia media de cuatro miembros), sino también por las primeras comunicaciones que apuntan a que esta modalidad terapéutica podría utilizarse con iguales resultados en sujetos vivos no relacionados, con incompatibilidad en ambos haplotipos<sup>17,39</sup>.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido hecho en parte gracias a la ayuda de la Fundación Alvarez de Toledo. Ha sido inestimable la colaboración del personal del Banco de Sangre de la Fundación Jiménez Díaz y del laboratorio de Inmunología de la Clínica Puerta de Hierro (Señoritas Carmen Font, Lources Merino, Consuelo Pascau e Isabel Pérez Casado).

#### BIBLIOGRAFIA

1. OPELZ, G.; SENGAR, D. P. S.; MICKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.: «Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplant». *Transplant. Proc.*, 5: 253-259, 1973.
2. OPELZ, G., y TERASAKI, P.: «International study of histocompatibility in renal transplantation». *Transplantation*, 33: 87-95, 1982.
3. OPELZ, G.; TERASAKI, P.; GRAVER, B.; COHN, M., y CHUN, C.: «Blood transfusions and renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 11: 1889-1891, 1979.
4. OPELZ, G., y PERSINJ, G. G.: «Blood transfusion in renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 13: 1685-1689, 1981.
5. ABOUNA, G. M.; BARABAS, A. Z.; PARDERKA, V.; BOYD, N.; VETTERS, J. M.; KINNINBURG, D. W.; LAO, V. S.; SCHLANT, J.; KOUITHARAONGS, T., y DOSSETOR, J. B.: «Effect of pretreatment with multiple blood transfusions and with skin graft on the survival of renal allograft in mongrel dogs». *Transplant. Proc.*, 9: 265-268, 1977.
6. VAN ES, A. A.; MARGUET, R. L., y VAN ROOD, J. J.: «Blood transfusions induce prolonged kidney allograft survival in Rhesus monkey». *Lancet.*, 1: 506-511, 1977.
7. FEHRMAN, I.: «Pretransplant blood transfusion and related kidney allograft survival». *Transplantation*, 34: 46-49, 1982.
8. FLATMARK, A., y THORSBY, E.: «The use of living related donors in kidney transplantation». *Transplant. Proc.*, 14: 61-64, 1982.
9. BELZER, F. O.: «Standards Committee of the American Society of transplant surgeons. Current results and expectations on renal transplantation». *JAMA*, 246: 1330-1331, 1981.
10. EKEUND, B.; AHONEN, J.; LINDFORS, O., y KUHEBACK, B.: «The living donor in renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 14: 68-69, 1982.
11. SALVATIERRA, O.; VICENTI, F., y AMEND, W.: «What about blood

- transfusions in living related transplantation? Abstract American Society of Nephrology Twelfth Annual Meeting Boston, 178 A, 1979.
12. FABRE, J. W., y MORRIS, P. J.: «The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats». *Transplantation*, 14: 608-617, 1972.
  13. HALASZ, N. A.; ORLOFT, M. J., y HIROSE, F.: «Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood». *Transplantation*, 26: 453-467, 1964.
  14. NEWTON, W. T., y ANDERSON, C. B.: «Planned preimmunization of renal allografts recipients». *Surgery*, 74: 430-436, 1973.
  15. FERRERA, G. B.; TUSI, R.; LONGO, A.; CASTELLANI, A.; VIVIANI, C., y CARMINATI, G. A.: «Safe transfusion procedure for immunization against major histocompatibility complex determinations in man». *Transplantation*, 26: 150-152, 1978.
  16. COCHRUM, K. C.; HANES, D.; POTTER, D.; VICENTI, F.; AMEND, W.; FEDUSKA, N.; PERKINS, H., y SALVATIERRA, O.: «Donor specific blood transfusions in HLA-D-disparate one haplotype related allografts». *Transplant. Proc.*, 11: 1903-1907, 1979.
  17. SALVATIERRA, O.; VICENTI, W.; AMEND, Jr.; GAROVAY, M.; IWAKI, I.; TERASAKI, P.; POTTER, D.; DUCA, R.; HOPPER, S.; SLEMMER, T., y FEDUSKA, N.: «Four years experience with donor specific blood transfusions». *Transplant. Proc.*, 15: 924-931, 1983.
  18. MENDEZ, R.; IWAKI, Y.; BOGAARD Self, B.; KONOEDA, Y., y TERASAKI, P.: «Antibody response and allograft outcome with deliberate donor-specific blood transfusions». *Transplant. Proc.*, 14: 378-382, 1982.
  19. LEIVESTAD, T.; FLATMARK, Z.; HIRSCHBERG, H., y THORSBY: «Effect of pretransplant donor-specific transfusions in renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 14: 370-373, 1982.
  20. YAMAUCHI, H.J.; YAMADA, Y.; OTSUBO, O.; TAKAHASHI, I.; SUGIMOTO, H.; KUSABA, K.; SAKAI, A., y INOU, T.: «Prolongation of kidney transplant survival by donor-specific blood transfusion». *Transplant. Proc.*, 15: 932-934, 1983.
  21. SCHWEIZER, R. T.; BARTUS, S. A.; SILVER, H., y McLEAN, R. H.: «Kidney transplantation using donor-specific blood transfusions despite Rh incompatibility». *Transplantation*, 32: 345-346, 1981.
  22. CUTLER, S. J., y EDERER, F.: «Maximum utilization of the life table method in analyzing survival». *J. Chronic Dis.*, 8: 699-712, 1958.
  23. PLAZA, J. J.; VELA, R.; GARCIA DE LA PEÑA, E.; RODRIGUEZ MIÑON, J. L.; EGIDO, J.; SANCHEZ CRESPO, M.; CASADO, S.; MORENO, M.; KREISLER, M.; ALFEREZ, C., y HERNANDO, L.: «Análisis de los resultados del trasplante renal entre 30 hermanos HLA idénticos. Comparación con 35 trasplantes de donante vivo haploidéntico». *Nefrología*, 2: 121-127, 1982.
  24. SALVATIERRA, O.; AMEND, W.; VICENTI, F.; POTTER, D.; IWAKI; OPELZ, G.; TERASAKI, P.; DUCA, R.; HANES, D.; 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.
  25. MENDEZ, R.; IWAKI, Y.; MENDEZ, R.; BOGAARD, T.; VALPICELLI, M., y SELF, B.: «Seventeen consecutive successful one-haplotype matched living related first renal transplant using donor-specific blood transfusions». *Transplantation*, 33: 621-624, 1982.
  26. SALVATIERRA, Jr.: «Trasplante renal». Ediciones Toray 143. Barcelona, 1983.
  27. BOREL, J.; FEURER, C., y MAGNEE, C.: «Effects of the new anti-lymphocytic peptide Cyclosporin A in animals». *Immunology*, 32: 1017-1025, 1977.
  28. CALNE, R. Y.; RALLES, K., y WHITE, D. I. G.: «Cyclosporine A initially as the only Immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers». *Lancet*, 2: 1033-1036, 1979.
  29. WHELCHER, I. D.; SHAW, J. F.; CURTIS, J. J.; ROBIN, G., y DIETHELM, A.: «Effect of pretransplant stored donor-specific blood transfusions on early renal allograft survival in one-haplotype living related transplants». *Transplantation*, 34: 326-329, 1982.
  30. IWAKI, Y.; KINUKAWA, P.; TERASAKI, P. I.; MICKEY, P. R., y ONO, Y.: «Donor specific transfusion from unrelated dogs and evidence against the selection mechanism». *Transplant. Proc.*, 15: 979-984, 1983.
  31. ETTINGER, R.; KERMAN, R.; ARNET, J.; JORDAN, S.; WARS-HAW, B.; HARRIS, R.; WASSNER, S., y FINE, R.: «Sensitization following donor-specific transfusions for living related renal transplants». *Transplant. Proc.*, 15: 943-945, 1983.
  32. MAKI, T.; OKAZAKI, M.; WOOD, M. L., y MONACO, P.: «Induction of suppressor cells by donor-specific blood transfusions in mice with skin allografts». *Surg. Forum.*, 32: 396-398, 1981.
  33. SWITH, M. D.; WILLIAMS, J.; COLES, G., y SALOMON, J. R.: «The effect of blood transfusion T-suppressor cells in renal dialysis patients». *Transplant. Proc.*, 13: 181-183, 1981.
  34. FEHRMAN, F.; RINGDEN, O.; MÖLLER, E.; Lundgren, G., y GROTH, G.: «Is cell mediated Immunity in the uremic patient affected by blood transfusions». *Transplant. Proc.*, 13: 164-166, 1981.
  36. SINGAL, D. P.; JOSEPH, S. y SZEWEZUK, M. R.: «Possible mechanism of the beneficial effect of pretransplant blood transfusions on renal allograft survival in man». *Transplant. Proc.*, 14: 316-318, 1982.
  37. FAGNILLI, L., y SINGAL, D. P.: «Blood transfusions may induce anti T cell receptor antibodies in renal patients». *Transplant. Proc.*, 14: 319-321, 1982.
  38. COCHRUM, K.; HANES, D.; POTTER, H.; PERKINS, W.; AMEND, W.; VICENTI, F.; IWAKI, Y.; OPELZ, G.; TERASAKI, P.; LEVIN, B.; SAMPSON, N.; FEDUSKA, N., y SALVATIERRA, O.: «Improved graft survival following donor-specific blood transfusion». *Transplant. Proc.*, 13: 1657-1661, 1981.
  39. SOLLINGER, H. W.; COOK, K.; SPARKS, E. M.; MILLER, D. T.; GLASS, N. R.; SONDEL, P. M., y BELZER, F. O.: «Donor-specific transfusions in one haplotype mismatched high MLC donor-recipient combinations and in vitro analysis». *Transplant. Proc.*, 15: 935-938, 1983.
  40. MENDEZ, R.; IWAKI, Y.; MENDEZ, R.; BOGAARD, T.; SELF, B., y TERASAKI, P.: «Donorspecific blood transfusions their immunological effect and allograft outcome». *Transplant. Proc.*, 15: 946-951, 1983.
  41. LIGHT, J. A.; METZ, S.; ADEENINO, H.; SIMONIS, T.; STRONG, D. M.; REIMUTH, B.; KYMAR, J., y BIGGERS, J. A.: «Fresh versus stored blood in donor specific transfusions». *Transplant. Proc.*, 14: 296-301, 1982.
  42. ANDERSON, C. B.; SICARD, G. A., y ETHEREDGE, E. E.: «Pretreatment of renal allograft recipients with Azathioprine and donor-specific blood products». *Surgery*, 92: 315-321, 1982.