

## FORMACION CONTINUADA

# Inmunoadsorción terapéutica

J. C. Ruiz, A. L. M. de Francisco y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Santander.

La existencia de anticuerpos anti-HLA en los pacientes en lista de espera de trasplante renal supone uno de los problemas más importantes con los que se enfrenta un equipo de trasplantes en la actualidad. Estos anticuerpos surgen en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de embarazos o abortos, transfusiones sanguíneas o trasplantes fracasados, por orden progresivo de importancia. De la existencia de estos anticuerpos surgen los conceptos de sensibilización anti-HLA y de paciente hipersensibilizado, definiéndose éste como aquel paciente que presenta unos niveles de anticuerpos anti-HLA que llegan a dificultar de forma importante el trasplante, habiéndose establecido un límite arbitrario en alrededor del 75 % de reactividad contra un panel de linfocitos de donantes seleccionados que representen a la población general (Panel Reactive Activity, PRA).

La importancia de la sensibilización anti-HLA radica en cuatro puntos básicos. En primer lugar, según aumenta el número de anticuerpos, va disminuyendo el de posibles donantes, de forma que se hace más difícil el obtener un donante adecuado, llegando a ser virtualmente imposible en los pacientes con una reactividad mayor del 75 %. En segundo lugar, la existencia de anticuerpos anti-HLA a títulos altos antes del trasplante se asocia con mayor incidencia de injertos no funcionantes en el postrasplante inmediato<sup>1</sup>. En tercer lugar se acepta que la supervivencia del injerto en los pacientes sensibilizados es menor a medio/largo plazo, en general, en aquellos con una PRA mayor del 50 %<sup>2,3</sup>. En cuarto lugar, el hecho de que sean, como consecuencia de los dos primeros apartados, pacientes de alto riesgo, hace que reciban una inmunosupresión más intensa que aumenta la morbimortalidad tras el trasplante a consecuencia de infecciones.

El hecho de que la pérdida de un injerto sea la causa fundamental de sensibilización anti-HLA (alrededor del 70 % de los pacientes que pierden un injerto desarrollan anticuerpos anti-HLA en los meses siguientes, presentando un 40 % de los pacientes una reactividad mayor del 50 %<sup>4</sup>), hace que a medida que una unidad de trasplante va teniendo más experiencia vaya aumentando el número de pacientes en lista de espera que ya han perdido un injerto (un 25 % de los pacientes en lista de espera en

nuestro hospital, tras 15 años de actividad trasplantadora, son pacientes ya trasplantados) y, por tanto, el número de pacientes hipersensibilizados, cuya frecuencia oscila, según las series, entre un 5 y un 25 %.

Para tratar de solucionar este problema han sido varias las estrategias planteadas, siendo las más importantes las siguientes:

1) *Prevención de la formación de anticuerpos anti-HLA*: Sería la forma más racional y sencilla de tratar el problema, aunque no siempre es posible. Esta sería la razón fundamental, junto a una posible desaparición del efecto transfusional desde la introducción de la ciclosporina, del descenso en la utilización de las transfusiones sanguíneas protocolizadas pretrasplante. En segundo lugar, la utilización de inmunosupresores más potentes para el tratamiento del rechazo (anticuerpos monoclonales, etc.) disminuirá de forma secundaria la sensibilización anti-HLA.

2) *Búsqueda del injerto adecuado*: Fundamentalmente a base de conseguir riñones altamente compatibles, ya sea de un donante vivo relacionado o de cadáver, poniéndose en marcha, en este caso, los programas de intercambio de injertos entre diferentes organizaciones regionales o nacionales de trasplante. En este sentido, dos estrategias asociadas son la determinación de los determinantes HLA de la madre que no haya heredado el paciente y ante los que presumiblemente hubiese desarrollado tolerancia específica durante la fase intrauterina, y la determinación con un panel de linfocitos de los determinantes antigénicos contra los que el paciente está sensibilizado y de aquellos contra los que no reacciona, para lo cual se han desarrollado complejos programas informáticos<sup>5-7</sup>.

3) *Trasplante a través de una prueba cruzada actual positiva*: Las investigaciones de los últimos años<sup>8,9</sup> han demostrado la existencia de anticuerpos linfocitotóxicos que producen una prueba cruzada positiva, pero que no van dirigidos contra el sistema HLA, sino contra otros determinantes de la superficie del linfocito y que no parecen ser dañinos para el injerto, pudiéndose, en estos casos, si se demuestra su existencia y la ausencia de anticuerpos anti-HLA, realizar el trasplante a pesar de una prueba cruzada actual positiva. Estos anticuerpos, que suelen reaccionar contra los propios linfocitos del receptor *in vitro* (autoanticuerpos), se caracterizan por ser en su mayoría de la clase IgM, no reaccionar contra los linfocitos de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LCC) y carecer de especificidad. Su etiología es desconocida, pudiendo

Correspondencia: J. C. Ruiz San Millán.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Valdecilla, s/n.  
39009 Santander.

ser secundarios a infecciones víricas (CMV)<sup>10</sup>. También pueden encontrarse en pacientes con lupus eritematoso diseminado.

4) *Trasplante a través de una prueba cruzada histórica positiva-actual negativa*: Se ha planteado la posibilidad de trasplantar a través de una prueba cruzada positiva debida a anticuerpos anti-HLA cuando es con un suero antiguo, siempre que con el actual sea negativa, existiendo discrepancias respecto al tiempo que debería transcurrir entre ambos como mínimo<sup>11, 12</sup>.

5) *Eliminación de los anticuerpos anti-HLA preformados*: En 1984, Taube y cols.<sup>13</sup> publicaron su experiencia en el manejo de pacientes hipersensibilizados con anticuerpos dirigidos contra uno o dos determinantes HLA, utilizando plasmaféresis (PF) más inmunosupresión con ciclofosfamida y prednisona, llegando a la conclusión de que podía ser una técnica efectiva en la eliminación de dichos anticuerpos, pero que las severas complicaciones infecciosas derivadas del tratamiento obligaban a reservar la técnica a aquellos pacientes cuya situación clínica obligase a un trasplante urgente como única salida. En esta misma línea de eliminación de los anticuerpos se desarrolla la técnica de la inmunoadsorción (IA), buscando una mayor selectividad en el tratamiento al eliminar casi exclusivamente la IgG del plasma, fracción en la que están incluidos los anticuerpos anti-HLA<sup>14, 15</sup>.

## INMUNOADSORCIÓN

El objetivo básico de la IA como arma terapéutica es la eliminación de un determinado componente plasmático que juegue un papel patogénico en el desarrollo de una enfermedad o estado patológico. Derivada en este sentido de la PF clásica, la diferencia fundamental con la misma es la selectividad, que consigue la eliminación de dicha sustancia, permitiendo la reinfusión del resto del plasma al paciente, evitando, por tanto, la administración de compuestos extraños al organismo, con todas las ventajas que ello supone<sup>16</sup>. La experiencia acumulada en la actualidad hace pensar que la IA podría ser además más eficaz en la eliminación de la sustancia deseada, existiendo varios casos de respuesta a IA tras fracaso de la PF<sup>15, 21</sup>.

Este objetivo básico se consigue a través del principio físico-químico de la adsorción de una sustancia sobre la superficie de otra, generalmente un sólido, que actúa, por tanto, como sustancia adsorbente. Este fenómeno es selectivo y dependiente, entre otros factores, de la temperatura y del pH. De esta forma, la eliminación de una determinada sustancia dependerá de la puesta en contacto del plasma con el adsorbente adecuado.

### Bases de la técnica

La proteína A, un constituyente de la pared celular de algunas cepas de *Staphylococcus aureus*, tiene la caracte-

rística fundamental de su capacidad de unión a las inmunoglobulinas, fundamentalmente a la IgG, mientras que su interacción con otras proteínas plasmáticas es mínima. Esta unión se caracteriza por ser no inmune, pero de elevada afinidad. El extremo libre de la proteína A (extremo N-terminal) se une a la porción Fc de la IgG, a nivel de las regiones CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, en un lugar diferente al de activación del complemento. Las subclases 1, 2 y 4 de la IgG se unen fuertemente a la proteína A, mientras que la subclase 3 lo hace de forma débil y las clases IgM e IgA de forma moderada (existe un caso de utilización de la IA para eliminar un anticuerpo de la clase IgM con buenos resultados<sup>17</sup>). Esta característica particular, unida a su alta estabilidad con los cambios de temperatura y pH de la proteína A, la convierte en el principal ligando utilizado, como sustancia adsorbente, en todas aquellas situaciones en las que se precisa la eliminación de las inmunoglobulinas plasmáticas pertenecientes a la clase IgG. Otros ligandos utilizados con este objetivo (triptófano y fenilalanina) parecen tener una menor especificidad por las inmunoglobulinas.

La existencia de anticuerpos con un papel patogénico en el desarrollo de una determinada enfermedad ha sido demostrada en diferentes procesos patológicos. Autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes y aloanticuerpos en determinadas situaciones, fundamentalmente los pacientes en lista de espera de trasplante de órganos con anticuerpos anti-HLA, que impiden la realización del trasplante, y los pacientes hemofílicos con anticuerpos anti-factor VIII o IX, que bloquean dichos factores tras su administración e impiden, por tanto, la obtención del efecto buscado. Para la eliminación de estos anticuerpos se ha utilizado la IA con proteína A.

Desde un punto de vista técnico, la IA consiste en la puesta en contacto del plasma del enfermo (obtenido previamente con una PF convencional) con la proteína A (fijada a un gel de sepharosa) en un circuito extracorpóreo para la fijación de la IgG a la misma y la devolución del plasma sin IgG al enfermo. Para eliminar el problema de la saturación de la proteína A, dada la alta cantidad de IgG que se precisa eliminar, se ha diseñado un sistema de dos columnas que contienen el ligando, utilizándose alternativamente de forma que cuando una se satura se comienza un proceso de elución de la misma basado en la separación de la IgG al descender el pH, utilizándose durante este tipo la segunda. De esta forma se establece un sistema continuo, que permite además la obtención de la IgG adsorbida para estudios posteriores (fig. 1).

La cantidad de IgG eliminada depende de la duración del tratamiento, habiéndose calculado que con cada volumen de plasma tratado se elimina alrededor del 50 % de la IgG localizada en el espacio intravascular, consiguiéndose tras varias sesiones niveles de IgG inferiores al 10 % de los valores basales. El lento paso de IgG desde el espacio extravascular al intravascular hace que durante una sesión, de unas cinco horas de duración, se elimine exclusivamente la IgG intravascular, para producirse el ree-

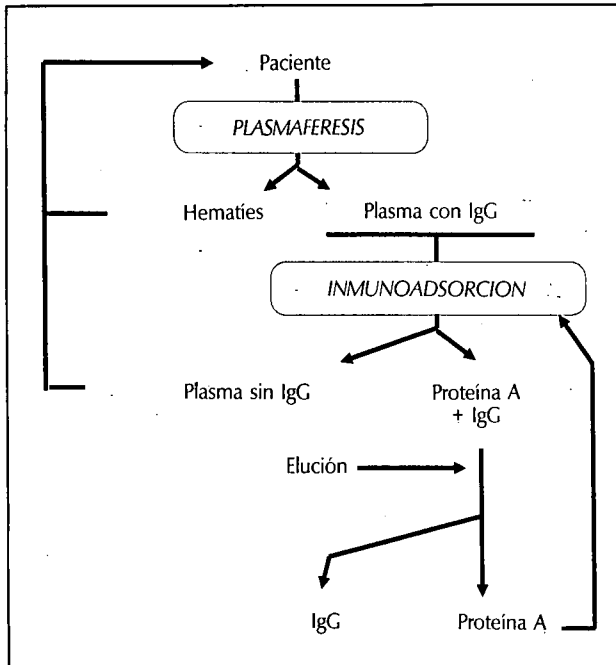


Fig. 1.—Tras la realización de una plasmáferesis convencional, el plasma del paciente se pone en contacto con la proteína A. De esta forma, gran parte de la IgG plasmática queda fijada a la misma, devolviéndose el plasma tratado (sin IgG), junto con los hematíes, al paciente. Una vez saturada la proteína A se pone en marcha un proceso de regeneración a base de la infusión de un ácido que hace descender el pH, induciendo la separación de la IgG de la proteína A, la cual puede volver a ser utilizada en el proceso de inmunoadsorción. Este paso permite obtener y conservar la IgG para análisis posteriores. La utilización de dos columnas de proteína A en paralelo permite la realización de ciclos alternos de adsorción/elución, estableciéndose un sistema continuo.

equilibrio en las horas siguientes. No sólo se elimina la IgG plasmática libre, sino también se ha demostrado la eliminación de aquélla en forma de inmunocomplejos.

Asociado al tratamiento con IA se utiliza un tratamiento inmunosupresor consistente en prednisona más ciclofosfamida con el fin de deprimir la inmunidad humoral y frenar la resíntesis de anticuerpos que se produce tras el tratamiento, alcanzando el anticuerpo adsorbido los niveles iniciales en las semanas o meses siguientes al mismo. Algunos autores opinan que la utilización de inmunosupresores de este tipo tras el tratamiento, en forma de pulsos, en una fase en la que la depleción del anticuerpo activa a las clonas de linfocitos B productores del mismo, podría inducir la eliminación de gran parte de los mismos, modificando la evolución del proceso<sup>18</sup>.

### Complicaciones

Con la experiencia acumulada en la actualidad parece que la tolerancia a la técnica es buena, habiéndose observado reacciones adversas derivadas de la utilización de

un circuito extracorpóreo en una frecuencia similar a la hemodiálisis convencional. En la serie de Gjørstrup y Watt sobre 900 tratamientos en 160 pacientes sólo hubo que suspender dos tratamientos y la incidencia global de efectos adversos fue del 20 %, siendo éstos, en general, leves, como febrícula, hipotensión transitoria e hipocalcemia transitoria secundaria a la reinfusión del citrato utilizado para evitar la activación del complemento en el circuito extracorpóreo<sup>19</sup>.

La IA no sólo elimina el anticuerpo patógeno, sino que extrae toda la IgG del plasma, incluyendo los anticuerpos protectores contra infecciones desarrollados previamente por el individuo. Esto, al menos en teoría, supondría una mayor susceptibilidad del paciente a las infecciones en general, aunque en la práctica esto no se ha podido demostrar. La inmunosupresión farmacológica asociada al tratamiento, en forma de esteroides más ciclofosfamida, tratando de evitar la resíntesis del anticuerpo, parece tener mayor importancia a este respecto, con leucopenias frecuentes<sup>16, 20</sup>. La administración de gammaglobulina policlonal inespecífica restaura los niveles de anticuerpos protectores y, en teoría, aunque no está demostrado en la actualidad, podría inhibir la resíntesis de anticuerpos.

### Indicaciones y resultados

#### Enfermedades autoinmunes

En la tabla I se listan todas las enfermedades autoinmunes en las que se ha utilizado la IA como tratamiento y se ha observado una mejoría clínica en relación con el mismo.

La primera enfermedad autoinmune en la que se utilizó la IA fue la enfermedad de Goodpasture, probablemente por los buenos resultados obtenidos con la PF en esta enfermedad<sup>21</sup>. Bygren y cols. describen el caso de un síndrome de Goodpasture con fracaso renal rápidamente progresivo en diálisis y con hemorragia pulmonar severa que requiere ventilación mecánica, la cual no mejora tras 11 sesiones de PF, haciéndolo posteriormente tras IA; el seguimiento de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) demuestra un descenso claro tras IA, no habiéndose conseguido previamente con la PF<sup>22</sup>.

Otras glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP), tanto aisladas como en el seno de enfermedades

Tabla I. Enfermedades autoinmunes en las que se ha utilizado la inmunoadsorción con mejoría clínica tras el tratamiento

1. Enfermedad de Goodpasture.
2. Enfermedad de Wegener.
3. Poliarteritis microscópica.
4. Miastenia gravis.
5. Púrpura trombocitopénica idiopática.
6. Lupus eritematoso sistémico.
7. Pénfigo.

sistémicas (enfermedad de Wegener [EW], poliarteritis microscópica, lupus eritematoso sistémico [LES], etc.) han sido tratadas posteriormente con IA. Palmer y cols. describen 10 casos de GNRP, todos ellos con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA's) o anti-DNA nativo (anti-DNA) y necesitando diálisis, en los que consiguen la negativización de dichos anticuerpos y la recuperación de la función renal, suficiente para salir de diálisis en nueve de ellos<sup>23, 24</sup>. Estos resultados clínicos parecen esperanzadores, aunque hay que tener en cuenta la dificultad de compararlos con los obtenidos en pacientes que recibieron únicamente tratamiento inmunosupresor. La ventaja teórica tanto de la PF como de la IA sería la rápida eliminación de los anticuerpos, mucho antes de que los inmunosupresores comenzasen su acción.

La utilidad de la PF en el tratamiento de varias enfermedades neurológicas ha sido planteada en varias ocasiones. Así, el Guillain-Barré Syndrome Study Group, en un estudio multicéntrico randomizado comparando la utilidad de la PF frente al tratamiento convencional de mantenimiento aislado, incluyendo a 245 pacientes con enfermedad aguda severa, observó una diferencia significativa a favor de la primera respecto a la rapidez de mejoría y al grado de la misma a las cuatro semanas y seis meses<sup>25</sup>. No existe en la actualidad ningún estudio controlado evaluando la eficacia de la IA en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré (SGB), habiendo sido utilizada en varios pacientes de forma no protocolizada y habiéndose observado una mejoría en el 75 % de los pacientes<sup>19</sup>. Esto hace pensar que, dadas las ventajas previamente comentadas de la IA sobre la PF, la IA podría ser el tratamiento del SGB en aquellas situaciones en las que se admite la utilidad de la PF (pacientes con enfermedad severa, menos de una semana de evolución, etc.).

En otras enfermedades neurológicas, con o sin autoanticuerpos demostrados (miastenia gravis [MG], síndrome miasténico paraneoplásico de Eaton-Lambert [SEL], esclerosis múltiple [EM], polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria [PCDI] y polineuropatía paraproteínica [PP]), la utilidad de la PF no está tan clara, aunque en algunas de ellas (MG, SEL, PCDI) se admite un posible beneficio del uso de la misma, con la dificultad que supone el hecho de que la mayoría sean enfermedades crónicas<sup>26</sup>. Varios pacientes con miastenia gravis han sido tratados con IA, presentando todos ellos una clara mejoría tras el tratamiento. Somnier y cols. encuentran una correlación entre la unión de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y de la IgG total a la proteína A<sup>27</sup>.

Varios casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) han sido tratados con IA para eliminar el anticuerpo antiplaquetario implicado, con buenos resultados, demostrándose un aumento del recuento plaquetario<sup>28, 29</sup>.

#### *Eliminación de anticuerpos anti-HLA*

Aquellos pacientes hipersensibilizados que presentan un nivel de anticuerpos anti-HLA muy elevado de forma mantenida, en los que no se consigue un injerto adecua-

do por ninguna otra vía, serían candidatos a la realización de IA con vistas a reducir el título de anticuerpos anti-HLA y subsecuentemente la reactividad contra panel (PRA), hasta conseguir un donante adecuado, siempre que la situación clínica del enfermo lo permita. En general, se aconseja reservar la técnica para aquellos pacientes con una reactividad mayor del 75 % (aunque se ha utilizado en pacientes con menos<sup>30</sup>), mantenida durante al menos un año.

El estudio de los anticuerpos anti-HLA en los pacientes hipersensibilizados demuestra que éstos pueden ir dirigidos contra determinantes privados de antígenos específicos o, lo que es más frecuente, contra determinantes públicos, compartidos por diferentes antígenos dentro de los denominados grupos de reacción cruzada (CREG's). En el primer caso sería necesario un número amplio de anticuerpos diferentes para producir una reactividad elevada. Sin embargo, en el segundo caso, la existencia de reacciones cruzadas cuando los anticuerpos están a títulos elevados hace que la existencia de un reducido número de éstos (habitualmente no más de tres) pueda explicar una reactividad cercana al 100 %. Este segundo grupo de pacientes hipersensibilizados serían los que más fácilmente se beneficiarían de la IA, ya que la reducción del título de anticuerpos haría desaparecer las reacciones cruzadas y permitiría demostrar las especificidades primitivas contra las que se sensibilizó el paciente. En la práctica se considera que la eliminación total del anticuerpo cuando éste está a un título elevado ( $> 1/4$ ) es prácticamente imposible<sup>31</sup>, pero la simple eliminación de las reacciones cruzadas permitiría la reducción de la reactividad en un porcentaje suficiente para encontrar un donante adecuado. Por esta razón, aquellos pacientes con anticuerpos dirigidos contra determinantes privados serían más difíciles de manejar, dado que sería necesaria la eliminación total del anticuerpo. Según la experiencia de Taube, un 60 % de los pacientes hipersensibilizados tendrían anticuerpos dirigidos contra determinantes públicos y un 30 % contra determinantes privados<sup>32</sup>.

Los resultados del Collaborative Study Group on HLA Antibody Removal dirigido por Gjørstrup, analizando un total de 45 pacientes hipersensibilizados con una reactividad contra panel media del 89 % durante al menos un año, tratados con IA con proteína A, muestran un descenso de las cifras de IgG hasta unos niveles inferiores al 10 % de los basales tras el primer curso de tratamiento (cinco sesiones de media), un descenso del título de anticuerpos anti-HLA entre dos y ocho diluciones y un descenso de la PRA desde el 89 al 31 %. En aquellos pacientes que no fueron trasplantados observaron un reascenso de los anticuerpos a pesar de inmunosupresión, de forma que al mes de terminado el tratamiento la PRA era del 61 %. Treinta y dos pacientes fueron trasplantados (22 de ellos con un cross-match donante específico positivo con el suero pre-IA). La supervivencia actuarial de los pacientes fue del 81 % al año, y de los injertos del 60 % también al año<sup>33</sup>.

### Hemofilia A y B

La hemofilia fue la primera enfermedad en la que se utilizó la IA en aquellos pacientes con inhibidores circulantes de los factores de la coagulación desarrollados como consecuencia de la administración terapéutica de factores exógenos (anticuerpos anti-factor VIII en la hemofilia A y anti-factor IX en la hemofilia B)<sup>34</sup>. En aquellos pacientes con títulos elevados de inhibidores no se consigue el efecto terapéutico deseado a pesar de utilizar grandes dosis del factor. En esta situación, un curso de tratamiento con IA permite reducir el título de inhibidores hasta niveles aceptables, para posteriormente administrar el factor deficitario, obteniendo niveles circulantes adecuados a veces durante períodos de hasta dos semanas.

### Otras indicaciones

— Recidiva de la hialinosis segmentaria y focal (HSF) en el trasplante renal:

Existen datos para pensar que existe un factor proteínico en los pacientes con HSF que sería responsable de la recidiva de esta enfermedad a veces antes de transcurridas 24 horas del trasplante. En este sentido, Dantal y cols. publican la desaparición de la proteinuria en una paciente de 37 años con una recidiva postrasplante con síndrome nefrótico, diagnosticada histológicamente, tras seis sesiones de IA, cuando previamente seis sesiones de plasmáferesis habían sido ineficaces. Tras la suspensión del tratamiento se produjo una reaparición de la proteinuria, de forma que a las ocho semanas ésta era similar a los niveles pre-IA<sup>35</sup>. En nuestra unidad hemos tenido oportunidad de tratar una enferma similar con un síndrome nefrótico severo con nueve sesiones de IA a lo largo de tres semanas, sin observar cambios clínicos significativos.

— Anticuerpos no linfocitotóxicos de interés en el trasplante renal:

Existen en la actualidad varios tipos de anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos no presentes en la superficie del linfocito con interés demostrado en el trasplante renal, habiendo sido implicados en el desarrollo de rechazo hiperagudo en pacientes sin anticuerpos anti-HLA, tanto en trasplantes de vivo HLA-identícos como en trasplantes de cadáver. Entre estos anticuerpos, aquellos dirigidos contra antígenos de la superficie endotelial y/o del monocito parecen ser los más importantes<sup>36</sup>. Asimismo, se han detectado anticuerpos anticélulas epiteliales<sup>37</sup>. La utilización de líneas celulares adecuadas permite la detección y seguimiento de estos anticuerpos. La IA podría tener un papel en el manejo de este tipo de pacientes.

— Neoplasias:

Estudios con animales de experimentación, así como observaciones clínicas, apoyan la idea de que ciertos an-

ticuerpos e inmunocomplejos circulantes en pacientes con neoplasias pueden tener un efecto inmunosupresor. La eliminación de estos componentes podría tener un efecto inmunoestimulador que favoreciese la respuesta inmune antitumoral<sup>38, 39</sup>.

### Conclusiones

La IA se ha mostrado una técnica eficaz y segura en la eliminación de anticuerpos circulantes, que hace que sea una modalidad terapéutica a considerar en un número creciente de procesos en los que la eliminación de anticuerpos circulantes suponga un beneficio. Sin embargo, algunos condicionantes, como son el elevado costo de la técnica, así como la complejidad de la misma, que requiere un personal de enfermería altamente cualificado, hacen que la difusión de la misma no sea todo lo amplia que cabría esperar. La realización de una prueba de adsorción *in vitro*, utilizando una jeringa que contiene proteína A, a través de la que pasa el suero del enfermo, permite conocer *a priori* la efectividad de la técnica respecto a la eliminación del anticuerpo responsable antes de someter al enfermo a la misma.

Uno de los problemas más importantes del tratamiento es el inexorable reascento de los anticuerpos tras la finalización del tratamiento, que convierte al mismo en transitorio. La utilización de inmunosupresores consigue retrasar parcialmente este rebrote, pero nunca detenerlo, con los inconvenientes que supone este tipo de medicación. Este problema es menos importante que aquellas enfermedades de curso agudo, representadas típicamente por el SGB, en las que probablemente una vez pasada esta fase las posibilidades de recidiva son bajas.

La búsqueda de adsorbentes más selectivos, que eliminen específicamente el anticuerpo implicado, utilizando el antígeno contra el que éste va dirigido, será, sin duda, uno de los avances de la técnica en el futuro, evitando de esta forma la eliminación innecesaria de otros anticuerpos, como publican Devito y cols.<sup>40</sup>.

En el caso concreto de los pacientes con anticuerpos anti-HLA se hace fundamental la selección de los pacientes de forma que sólo se trate a aquellos pacientes en los que se hayan agotado el resto de posibilidades, menos agresivas, y que estén en una situación general suficientemente buena como para tolerar el tratamiento con un riesgo aceptable. La obtención de un órgano lo antes posible tras finalizar el curso de tratamiento se convierte en el problema fundamental, antes de que el nivel de anticuerpos vuelva a los valores previos. Esto hace que un sistema de obtención de órganos con carácter de urgencia a nivel regional o incluso nacional sea una condición casi indispensable para el buen funcionamiento del programa.

Dos problemas asociados en los pacientes hipersensibilizados son la realización del trasplante con baja compatibilidad HLA (habitualmente sin ninguna identidad, dada la situación de urgencia) y, en segundo lugar, la exis-

tencia en muchas ocasiones de una prueba cruzada histórica positiva con una diferencia con el suero actual de a veces incluso nada más que unas horas, en los casos en los que se realiza una sesión inmediatamente pretrasplante (sorprendentemente este desafío inmunológico, en nuestra experiencia, no se acompaña de rechazo hiperagudo). Aunque los resultados del estudio colaborativo en pacientes hipersensibilizados muestran una supervivencia del injerto no diferente significativamente de la obtenida en hipersensibilizados trasplantados sin IA (con cualquiera de las otras estrategias comentadas), parece lógico pensar que la supervivencia a largo plazo de estos injertos sea peor. Sin embargo, si tenemos en cuenta que probablemente ésta sea en la actualidad la única forma de trasplantar a este tipo de pacientes seleccionados, es probable que todo el esfuerzo merezca la pena.

## Bibliografía

- Halloran P, Aprile M y Farewell V: Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. *Transplantation* 45:122-127, 1988.
- Sanfilippo F, Vaughn WK, LeFor WM y Spees EK: Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 42:28-34, 1986.
- Opelz G: Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Transplant Proc* 19:3737-3741, 1987.
- Ruiz JC, López A, Pastor JM, Zubimendi JA, Canga E, Cotoruelo JG, De Bonis E, De Francisco ALM y Arias M: Protocolo transfusional en el trasplante renal, ¿beneficio o perjuicio? Experiencia de un solo centro a lo largo de 10 años. *Nefrología X* (supl. 2):137-143, 1990.
- Claas FHJ, Gijbels Y, Veen AV, De Waal LP, D'Amaro J, Persijn GG y Van Rood JJ: Selection of cross-match negative HLA-A and/or B mismatched donors for highly sensitized patients. *Transplant Proc* 21:665-666, 1989.
- Claas FHJ, Gijbels Y, Van der Velder de Munck J y Van Rood JJ: Induction of B-cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science* 241:1815-1817, 1988.
- Duquesnoy RJ, White LT, Fierst JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y y Stariz TE: Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients to antibodies toward public and private class I HLA determinants. Implications for computer predicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 50:427-437, 1990.
- Cross DE, Greiner R y Whittier FC: Importance of the autocontrol cross-match in human renal transplantation. *Transplantation* 21:307-311, 1976.
- Reekers P, Lucassen-Hermans R, Koene RAP y Kunst VAJM: Autolymphocytotoxic antibodies and kidney transplantation. *Lancet* I: 1063-1064, 1977.
- Ting A: Possible crossmatches-when is it safe to transplant? *Transplant Int* 2:2-7, 1989.
- Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ, Harding M y Cook GT: Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* II:1240-1243, 1982.
- Taylor CJ, Chapman JR, Ting A y Morris PJ: Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. Relationship to primary and regraft outcome. *Transplantation* 48: 953-958, 1989.
- Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ, Welsh KI, Kennedy IA y Thich MG: Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* I:824-826, 1984.
- Palmer A, Taube DH, Welsh K y cols.: Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 19:3750-3751, 1987.
- Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjørstrup P y Thich M: Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* I:10-12, 1989.
- Reimann PM y Mason PD: Plasmapheresis: technique and complications. *Intensive Care Med* 16:3-10, 1989.
- Ruiz JC, De Francisco ALM, Vázquez de Prada JA, Ruano J, Pastor JM, Arias M y Gjørstrup P: Heart transplantation following anti-HLA antibody removal. *Ann Thoracic Surg* 1991 (en prensa).
- Schröder JO, Euler HH y Löffler H: Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 107:344-346, 1987.
- Gjørstrup P y Watt RM: Therapeutic protein A immunoadsorption. A review. *Trans Science* 1991 (en prensa).
- Fehman I, Barany P, Björk S y cols.: Measures to decrease HLA antibodies in immunized patients awaiting kidney transplantation. *Transplant Proc* XXII: 147:148, 1990.
- Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM y Pusey CD: Treatment and prognosis in ant basement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc* XIV: 513-521, 1982.
- Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H y Wieslander J: Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 1925-1926, 1985.
- Palmer A, Gjørstrup P, Severn A, Welsh K y Taube D: Treatment of systemic lupus erythematosus by extracorporeal immunoadsorption. *Lancet* ii:272, 1988.
- Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjørstrup P, Parsons V, Welsh K y Taube D: Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide 1991 (en prensa).
- The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096-1104, 1985.
- Consensus Conference: The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 256:1333-1337, 1986.
- Somnier FE y Langvad E: Plasma exchange with selective immunoadsorption of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neuroimmunol* 22:123-127, 1989.
- Snyder HW, Jr Bertram JH, Channel M, Ernst NR, Balint JP y Jones FR: Reduction in platelet-binding immunoglobulins and improvement in platelet counts in patients with HIV-associated idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) following extracorporeal immunoadsorption of plasma over staphylococcal protein A-silica. *Artif Organs* 13:71-77, 1989.
- Branda RF, Miller WJ, Soltis RD y McCullough JJ: Immunoadsorption of human plasma with protein-A sepharose columns. *Transfusion* 26:471-477, 1986.
- Fauchald P, Leivestad T, Albrechtsen D, Willassen Y, Jacobsen A y Flatmark A: Plasma exchange and immunoadsorption prior to renal transplantation in allosensitized patients. *Transplant Proc* XXII: 149-150, 1990.
- Esnault W, Bignon JD, Testa A, Preud'homme JL, Vergracht A y Soullillou JP: Effect of protein A immunoadsorption on panel lymphocyte reactivity in hyperimmunized patients awaiting kidney graft. *Transplantation* 1991 (en prensa).
- Taube D: Immunoadsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 38: 350-358, 1990.
- Gjørstrup P, for the Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody Removal: Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. *Transplant Proc* 1991 (en prensa).
- Nilson IM, Jonsson S, Sundqvist S-B, Ahlberg A y Bergentz SE: A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein A-sepharose adsorption in hemophilia: Substitution therapy and surgery in a patient with hemophilia B and antibodies. *Blood* 58:38, 1981.
- Dantal J, Testa A, Bigot, E y Soullillou JP: Disappearance of proteinuria after immunoadsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. *Lancet* 1990, 1990.
- Cerilli J, Brasile L, Galouzis T, Lempert N y Clarke J: The vascular endothelial cell antigen system. *Transplantation* 39:286-289, 1985.
- Harner AW, Haskard D, Koffman CG y Welsh KI: Novel antibodies associated with unexplained loss of renal allografts. *Transplant Int* 3:66-69, 1990.

J. C. RUIZ Y COLS.

38. Syder HW, Balint JP y Jones FR: Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with PROSORBA columns. *Seminars Hematol* 26 (supl. 1):31-41, 1989.
39. Murphy RM, Colton CK y Yarmush ML: Staphylococcal protein A adsorption in neoplastic disease: analysis of physicochemical aspects. *Mol Biother* 1:186-207, 1989.
40. DeVito LD, Sollinger HW y Burlingham WJ: Adsorption of cytotoxic anti-HLA antibodies with HLA class I Immunosorbant beads. *Transplantation* 49:925-931, 1990.