

Evolución de los anticuerpos linfocitotóxicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con eritropoyetina

J. Bestard, J. Milá *, D. Torán, J. Gascó, A. Alarcón, A. Morey y N. Matamoros *

Sección de Nefrología y *Sección de Inmunología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

RESUMEN

La eritropoyetina, hormona sintetizada por el riñón sano, es el principal estímulo de la eritropoyesis mediante su acción sobre las células precursoras de la serie roja de la médula ósea. Sus efectos sobre el sistema inmune no están bien definidos. La introducción de la EPO-r en la clínica ha permitido suprimir la dependencia transfusional de gran parte de enfermos afectados de insuficiencia renal y con ello disminuir el número de pacientes hipersensibilizados en espera de un posible injerto renal de cadáver.

Estudiamos retrospectivamente, en un grupo de enfermos sometidos a hemodiálisis periódica (HDP) e hipersensibilizados por encima de un 50% del panel celular, la evolución de la tasa de anticuerpos citotóxicos (AC) durante un período de veinticuatro meses. Distinguimos enfermos sensibilizados por un injerto previo (n = 2), enfermos sensibilizados por transfusiones y que en un momento de su evolución y sin ser tratados con eritropoyetina dejan de requerir transfusiones (n = 3) y un tercer grupo (n = 11) que suspenden sus necesidades transfusionales al ser tratados con EPO-r.

En los enfermos portadores de injerto renal se observa una rápida elevación de la tasa de AC, la cual se mantiene a los veinticuatro meses; la suspensión de las transfusiones en el segundo grupo provoca un lento descenso en la tasa de AC, si bien en algún enfermo persiste; en el tercer grupo tratado con EPO-r se observa una rápida caída del porcentaje de AC; sólo una paciente con más de 50 transfusiones, trasplantada y con embarazos previos no se ve afectada. En nuestra serie de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a HDP e hipersensibilizados, el tratamiento con EPO-r produce una caída precoz de la tasa de anticuerpos citotóxicos frente a antígenos HLA de clase I. Es posible que, aparte del efecto de suprimir las necesidades transfusionales, la EPO-r pudiera ejercer un efecto directo sobre el sistema inmune bloqueando la síntesis de estos anticuerpos.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Anticuerpos citotóxicos. Transfusiones. Hipersensibilidad.**

Abreviaturas: EPO-r: eritropoyetina recombinante; AC: anticuerpos linfocitotóxicos; IRC: insuficiencia renal crónica; HDP: hemodiálisis periódicas; PRA: tasa de anticuerpos frente a panel.

Correspondencia: Dr. Javier Bestard Palmer.
Sección de Nefrología.
Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55.
07014 Palma de Mallorca. (I. Baleares).

EVOLUTION OF LYMPHOCYTOTOXIC ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE TREATED WITH ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

The hormone Erythropoietin synthesized by cells adjacent to the proximal renal tubules, induce the production of erythrocytes in the bone marrow, activating specific receptors on the erythroid progenitor cells. Their effects on the immune system are not well defined. The administration of erythropoietin to patients with renal failure enable abolish transfusions and could reduce plasma reactive antibodies titres in hypersensitized patients waiting transplantation.

We retrospectively study the evolution of the measured percentage panel reactive antibody levels (% PRA) in a group of hypersensitized patients in haemodialysis during a 24 month period. Two patients became sensitized when loss his first graft, three females hypersensitized because transfusions and do not receive Epo-r during the period studied and finally eleven patients submitted to treatment with Epo-r. We observe a rapid and maintained increase in the %PRA in the two patients who lost their graft; the stop of transfusions without Epo-r treatment in the three females hypersensitized result in a slow decrease of the %PRA in two; but in the last patients treated with Epo-r we observed a rapid decrease in the %PRA at three months, achiving stadistical significance at six months; only in one patient a %PRA < 80 % subsisted. In our series of hypersensitized patients the Epo-r treatment result in a rapid decrease of the %PRA. The mechanism that decreases the unspecific cytotoxic antibody titres could be twofold, the suppresion of the stimulus in the antibody syntesis and some effect over the immune system in the sens of decreasing the antibody syntesis.

Key words: **Erythropoietin. Lymphocytotoxic antibodies. Hypersensitized. Transfusions.**

Introducción

Hasta hace relativamente escaso tiempo la anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) ha sido uno de los factores más importantes en cuanto a su negativa influencia sobre la calidad de vida y morbilidad de los enfermos sometidos a hemodiálisis periódica (HDP)¹.

El tratamiento sustitutivo mediante transfusiones ha presentado serios inconvenientes, tales como fugacidad de acción, depresión de la funcionalidad de la médula ósea, hemosiderosis, transmisión de enfermedades infecciosas, especialmente virales, siendo las más importantes el VHB, VHC y el HIV, entre otras. Por otra parte, la continua exposición del organismo a los antígenos HLA ajenos es capaz de inducir la producción de una elevada tasa de anticuerpos citotóxicos (AC), que, reaccionando frente a un panel de linfocitos T de donantes normales conocidos, son detectables mediante técnicas de citotoxicidad dependiente de complemento, pudiéndose expresar en porcentaje de anticuerpos reactivos frente a dicho panel.

En 1977 fueron aceptados los riesgos globales que representaban las transfusiones al demostrarse una supervivencia del injerto al año de un 20 % superior en los enfermos transfundidos respecto a los no transfundidos^{2,3}, aunque este efecto beneficioso atribuido a las transfusiones no fue confirmado en los pacientes trasplantados de 1984 a 1987, por lo que a partir de este momento las

transfusiones fueron contempladas como no beneficiosas⁴.

Los enfermos hipersensibilizados, aquellos que reaccionan frente a más del 50 % del panel de linfocitos⁵, constituyen un elevado número de pacientes en lista de espera para un trasplante renal de cadáver cross-match negativo y por esta circunstancia se ven obligados a permanecer en ella durante largo tiempo, una media superior a los cuatro años para aquellos que reaccionan con más de un 95 % del panel^{6,7}.

Hasta el momento se conocen tres mecanismos fundamentales por los que un enfermo renal puede sensibilizarse: por embarazos, injertos previos y transfusiones sanguíneas. Aisladamente las transfusiones parecen tener escasa importancia en la sensibilización, pero en enfermas con embarazos previos y/o en pacientes con previos trasplantes adquieren gran relevancia para adquirir un grado elevado de sensibilidad⁸.

El estado de sensibilidad afecta asimismo negativamente la supervivencia del injerto, a menos que reciban injertos con máxima compatibilidad DR, B y A^{4,9}. Los enfermos trasplantados, tratados con ciclosporina y con una reactividad superior a un 50 %, tienen una supervivencia del injerto al año un 10 % menor que los no sensibilizados; los segundos trasplantes con una tasa de AC superior al 10 % tienen una supervivencia del injerto al año un 10 % menor que los retrasplantes no sensibilizados⁷. Po-

Tabla I. Características de los dos pacientes portadores de injerto renal no funcionante y sensibilizados postfracaso del injerto

Enfermo	Sexo	Edad	Etiología IR	Tpo. HD (meses)	Tpo. de HD postinjerto (meses)	Tpo. injerto duración	Causa fracaso injerto
MGR.....	Varón	26	GNC	72	30 meses	14 meses	Rech. crónico
CAR.....	Hembra	30	GNQ	82	28 meses	23 meses	Rech. crónico

GNC: glomerulonefritis crónica; GNQ: enfermedad glomeruloquística.

demos considerar entonces que la tasa de AC citotóxicos representa un marcador de actividad de la respuesta inmune¹⁰.

El presente estudio pretende ser un análisis retrospectivo sobre la evolución de la tasa de anticuerpos citotóxicos en un grupo de enfermos hipersensibilizados por causas diversas, estudiando especialmente a un grupo de ellos sometidos recientemente a tratamiento con EPO-r con el objeto de evitar tratamiento transfusional. Se compara la evolución de estos enfermos con otros pacientes cuyo grado de sensibilidad viene determinado por un trasplante previo, así como con otro grupo que abandona el tratamiento transfusional sin ser tratado con EPO-r.

Material y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo sobre el grado y evolución de la tasa de Acs. citotóxicos en tres grupos de pacientes: el primer grupo, constituido por dos enfermos transfundidos y con tasa de AC 0 % previo a recibir un injerto renal y que desarrollan AC tras el fracaso del mismo; el segundo tres enfermos politransfundidos, hipersensibilizados y que en un determinado momento evolutivo en diálisis, y por causas no bien establecidas, dejan de transfundirse; el tercer grupo lo constituyen enfermos politransfundidos, nunca injertados, hipersensibilizados y que inician tratamiento con eritropoyetina recombinante, por lo que abandonan los requerimientos transfusionales.

Dentro de nuestra población en hemodiálisis sensibilizada distinguimos tres grupos de enfermos: un primer grupo, constituido por dos pacientes portadores de injerto renal no-funcionante, con edades de veintiséis y treinta años, un tiempo de hemodiálisis posfracaso del injerto (ta-

bla I). Habían recibido transfusiones previas al trasplante, sin que en ninguna ocasión desarrollaran Acs. citotóxicos postransfusión.

El segundo grupo lo constituyen tres pacientes (todos ellos hembras) politransfundidas y con tasa de Acs. citotóxicos > 50 % del panel; dos de ellas con embarazos previos, nunca trasplantadas y que en un momento de su evolución en tratamiento con hemodiálisis, y sin causas clínicas aparentes, abandonan las necesarias transfusiones que regularmente requerían. Las características de este grupo se muestran en la tabla II. Edad media de 40 ± 13 (rango, 27-53) años y tiempo de tratamiento con hemodiálisis de 127 ± 55 meses (rango, 82-190).

El tercer grupo lo constituyen 11 pacientes en programa de diálisis periódica, con edad media de 43 ± 11 años (rango 24-56), con un tiempo medio de tratamiento de 137 ± 63 meses (rango, 40-234) y politransfundidos; dos de ellos habían sido trasplantados y nefrectomizados, por rechazo agudo el primero, en 1974, y por recidiva de nefropatía primitiva y ulterior intolerancia al injerto el segundo, en 1984. Todos ellos habían recibido numerosas transfusiones por motivo diverso (protocolo trasplante, clínica secundaria a anemia renal, intervenciones quirúrgicas, etc.). Recibían regularmente y de forma más que ocasional transfusiones durante las sesiones de diálisis antes de ser-incluidos en tratamiento con EPO-r. Las características de los enfermos se resumen en la tabla III.

Tabla III. Características de los pacientes hipersensibilizados tratados con eritropoyetina

Nombre	Edad	Sexo	Etiología IR	Tpo. diálisis (meses)	N.º transfusiones
AAV.....	35	Hembra	GNC	94	10-15
RCP.....	24	Varón	GNC	105	15-20
IFT.....	41	Hembra	GNC	40	15-20
RGR.....	34	Varón	GNC	74	5-10
SIS.....	53	Hembra	PKR	191	15-20
FLL.....	54	Hembra	GNC	170	15-20
LLM.....	38	Hembra	GNC	154	15-20
JNC.....	56	Varón	NF	144	10-15
ISB.....	47	Hembra	GNC	234	>50
FSG.....	34	Varón	GNC	84	20-25
JMM.....	55	Hembra	NIC	218	15-20

GNC: glomerulonefritis; PKR: poliquistosis renal; NIC: nefropatía intersticial crónica; NF: no filiada.

Tabla II. Características de los pacientes politransfundidos con supresión transfusional no tratados con eritropoyetina

Nombre	Edad	Sexo	Etiología IR	Tpo. diálisis (meses)	N.º transfusiones
MMM.....	41	Hembra	GNC	111	>15
JMM.....	53	Hembra	NIC	190	10-15
MCR.....	27	Hembra	GNC	82	10-15

GNC: glomerulonefritis crónica; NIC: nefropatía intersticial crónica.

Ninguno de los pacientes estudiados recibió transfusiones durante el período de estudio recogido.

Las determinaciones de búsquedas de AC se realizaron con una periodicidad trimestral en cada paciente. El período de veinticuatro meses de estudio se estableció debido a la pérdida de pacientes a partir de esta fecha, por dos exitos del tercer grupo y por inclusión en tratamiento con EPO-r a los cinco enfermos de los dos primeros grupos, por lo que se pierde la homogeneidad del período a estudiar.

Métodos

La determinación de anticuerpos linfocitotóxicos (AC) de clase I-HLA se realizó mediante el test de microlinfocitotoxicidad estándar. Brevemente: 1 µl del suero de cada paciente se incuba con 1 µl de una suspensión linfocitaria (aproximadamente 2.000 c/µl) durante treinta minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden 5 µl de complemento y se incuba sesenta minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se dispensan 5 µl de eosina y 6 µl de formaldehído. Se lee a los diez minutos.

Consideramos positivo aquel suero que produjo una lisis celular superior al 25 % de las células.

Cada suero se enfrentó a un panel de linfocitos procedente en nuestro caso de 30 individuos (n = 30). El resultado se dio como el porcentaje de positividades (tasa de anticuerpos frente a panel-PRA).

Fueron considerados hipersensibilizados los pacientes con una tasa de anticuerpos superior al 50 % (tasa > 50 %).

La eritropoyetina fue administrada en el grupo tercero por vía e.v. iniciando tratamiento con 80 UI/kg/sesión en los cuatro primeros y con 40 UI/kg/sesión de diálisis a la espera de alcanzar una concentración de Hb entre 9 y 11 g/l. Las dosis iniciales fueron incrementadas a la sexta semana en aquellos casos en que no se alcanzaba respuesta óptima. La dosis máxima requerida en esta serie de pacientes fue de 80 UI/kg/diálisis.

Estudio estadístico

El análisis estadístico ha sido realizado aplicando la *t* de Student para datos pareados en los porcentajes de Acs. citotóxicos en el paquete estadístico Statview® Software de Macintosh.

Resultados

Ninguno de los pacientes incluidos fue transfundido durante el período en estudio. Por otra parte, las causas que motivaron la supresión de las necesidades transfusionales del segundo grupo no fueron nunca establecidas; una de las pacientes había desarrollado previamente una diseminación miliar tuberculosa, de la que fue tratada. No disponemos en este grupo de niveles séricos de EPO en

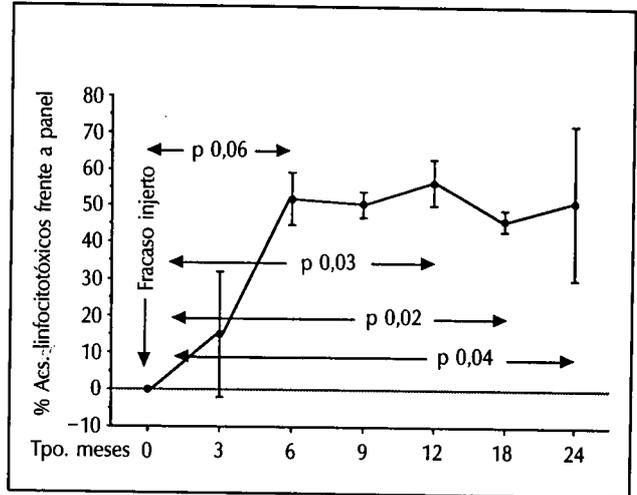


Fig. 1.—Evolución de la tasa sérica de AC en dos pacientes sensibilizados portadores de injerto renal no funcionante.

el momento de suspenderse el ritmo transfusional; los del grupo tercero respondieron bien a las dosis convencionales de eritropoyetina, alcanzando niveles de Hb entre 9 y 11 g % a las seis semanas de tratamiento sin requerir más transfusiones².

La evolución de la tasa de Acs. linfocitotóxicos (AC) en los dos pacientes portadores de injerto renal no funcionante es de incremento progresivo, hasta situarse a los seis meses en una tasa media del 52 % frente al panel, que, aunque no significativa (p 0,06), sí que alcanza valor estadístico a los nueve meses (p 0,02), para perdurar a los 18-24 meses (fig. 1).

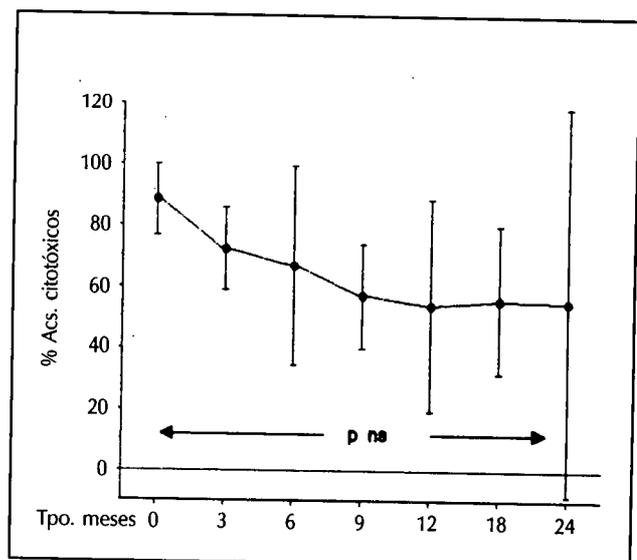


Fig. 2.—Evolución del porcentaje de Acs. linfocitotóxicos en el grupo de pacientes politransfundidos y sensibilizados y que no requieren de más transfusiones.

El segundo grupo de enfermos con supresión de transfusiones tiene un comportamiento en cuanto a los niveles de AC bien diferente al grupo anterior. Se observa una disminución paulatina de AC en dos de los enfermos, mientras que uno mantiene tasas superiores al 50 % a los veinticuatro meses.

El descenso del porcentaje de Acs. anti-HLA de clase I es variable, sin que se observen diferencias estadísticas entre los porcentajes de inicio y tras veinticuatro meses de observación (tabla IV).

La evolución de los niveles de Acs. anti-HLA-I a partir del inicio de tratamiento con eritropoyetina se estableció con una caída brusca al tercero y sexto mes, manteniéndose por debajo del 50 % del panel, salvo en una paciente con más de 50 transfusiones recibidas.

En la tabla V podemos observar los niveles cuantificados de Acs. citotóxicos con sus respectivos rangos, así como sus diferencias estadísticas. Se puede observar un descenso llamativo a los tres meses, descenso que se mantuvo durante el período estudiado. Sólo una enferma mantuvo niveles por encima del 80 % del panel.

Discusión

En la actualidad pocos son los centros que utilizan de forma sistemática transfusiones sanguíneas en protocolos pretrasplante. Aparte de los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, en especial víricas, existe la posibilidad clara de sensibilizar a los futuros receptores, además de su desacreditado beneficio para mejorar la supervivencia del injerto¹¹. Por otra parte, la incorporación de la ciclosporina como agente inmunosupresor en la mayoría de protocolos postrasplante ha representado una mejora de la supervivencia del injerto independientemente del efecto transfusional¹². Así y todo, los pacientes hiper-

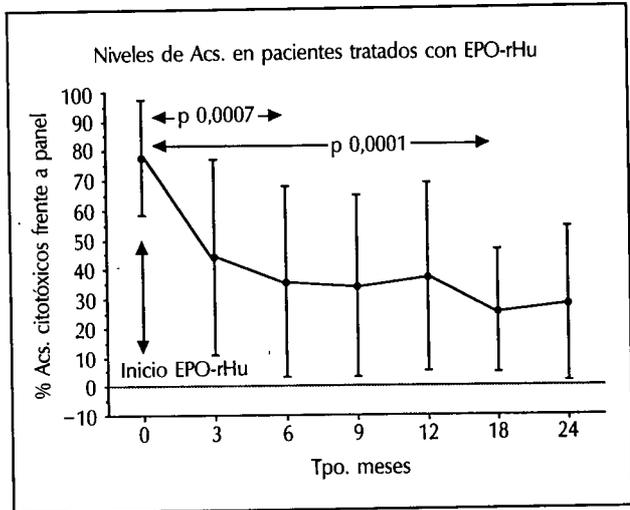


Fig. 3.—Tasa de Acs. citotóxicos en un grupo de enfermos sensibilizados tratados con rHuEPO.

sensibilizados deben permanecer un mayor tiempo en diálisis en espera de un donante cross-match negativo¹³. Recientemente viene adquiriendo predicamento la técnica de inmunoabsorción, cuya finalidad es la de disminuir la tasa de AC mediante una absorción plasmática selectiva de IgG, asociada a una inmunosupresión de carácter inespecífico, capaz de suprimir la resíntesis de Acs.^{14, 15} y de esta forma poder conseguir rápidamente un injerto cross-match negativo; el procedimiento mantiene, no obstante, una elevada incidencia de rechazos agudos en los casos que no se consigue una excelente compatibilidad¹⁵. Más recientemente numerosos pacientes hipersensibilizados alcanzaron ser trasplantados, con un excelente

Tabla IV. Evolución de la reactividad sérica frente a panel durante veinticuatro meses de seguimiento en los tres pacientes sensibilizados y con stop transfusional no tratados con EPO

	Fin transf.	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	
% AC.....	88 ± 12	72 ± 13	67 ± 32	57 ± 17	54 ± 34	56 ± 24	55 ± 63	p NS
Rango %.....	75-97	59-86	32-96	39-73	20-89	31-79	10-100	

Valores expresados en porcentaje de reactividad frente a panel. Media ± SEM.

Tabla V. Evolución del porcentaje de anticuerpos citotóxicos en los once pacientes con stop transfusional tratados con EPO-r

	Fin transf.	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Tasa AC (%).....	78 ± 19*	44 ± 33*	36 ± 32**	34 ± 31	37 ± 32	26 ± 21***	26 ± 28
Rango	50-100	3-95	0-100	0-96	0-100	0-57	0-80

Valores expresados en media ± SEM.
* p 0,003; ** p 0,0007; *** p 0,0001.

resultado, en un programa de intercambio de injertos con seis compatibilidades llevado a cabo en EE.UU.¹⁶.

Los niveles de Acs. citotóxicos generados después de transfusiones sanguíneas tienen tendencia a descender paulatinamente. Tanto los varones como las hembras (a excepción hecha de algunas hembras multiparas que desarrollan niveles de Acs. superiores al 50 %) tardan entre cuatro y dieciocho meses en alcanzar un estado de no-reactividad frente al panel antigénico¹⁷; en nuestro grupo de enfermos hipersensibilizados no tratados con EPO-r (todas hembras, ninguna de ellas múltipara ni con trasplante previo), la tasa media de AC se mantuvo elevada durante el período estudiado, aunque con tendencia lenta en dos de ellas al descenso, difiriendo de otros que refieren un descenso rápido⁶. Los dos enfermos con pérdida del injerto generaron rápidamente AC, sin que en ningún momento se observe una tendencia al descenso. Por otra parte, los dos mantuvieron la especificidad, si bien no titulada, frente a los antígenos del injerto recibidos, lo que sugiere que en ciertos casos la presencia del injerto podría suponer un estímulo continuo a la formación de anticuerpos. En los pacientes tratados con EPO-r, salvo en un caso de una enferma con más de 50 transfusiones recibidas y que mantendrá durante todo el estudio tasas de AC > 80 %, la disminución de AC frente al panel es rápida, alcanzando significación estadística a los seis meses, para perdurar a los veinticuatro.

Como ya han sugerido varios autores, las transfusiones son un elemento importante en el mantenimiento de un estado de elevada reactividad frente a antígenos de histocompatibilidad de clase I¹⁸, y su supresión dará lugar, en la mayoría de los casos, a una reducción del grado de sensibilización⁶; no ocurre lo mismo en aquellos casos que han adquirido un estado de hipersensibilidad a raíz de un fracaso de injerto, soliendo mantener una tasa de reactividad elevada. La utilización de eritropoyetina nos ha permitido obviar transfundir a la gran mayoría de enfermos afectados de insuficiencia renal sometidos a diálisis y que en un momento u otro de su evolución clínica requerían de ellas¹⁹; con ello hemos logrado impedir el incremento de la población en espera de injerto renal con una tasa elevada de AC; en nuestro caso también observamos que la utilización de EPO-r favoreció una caída rápida del porcentaje de reactividad a panel en una gran mayoría de pacientes hipersensibilizados, aunque, de acuerdo con otros autores¹⁰, algunos pacientes no se benefician de ello.

La reducción del título de anticuerpos citotóxicos vía supresión transfusional y potenciada mediante la utilización de la eritropoyetina recombinante puede dar lugar, sin duda, a un incremento en la probabilidad de aparición de injertos cross-match negativos en aquellos enfermos previamente sensibilizados mediante transfusiones, además de evitar la aparición de nuevos enfermos que pasan a engrosar las listas de espera en estado de elevada reactividad.

Estudios recientes sugieren que la EPO-r no solamente ejerce su acción sobre la serie roja, sino que otras series

hematopoyéticas se ven sometidas a su influencia, y si bien no está comprobado su efecto sobre otras estirpes celulares, su acción sobre la serie roja podría explicar un efecto modulador de la respuesta inmune; algunos autores le atribuyen un moderado papel inmunosupresor ejercido sobre los linfocitos T y B mediante una disminución en la producción de IL-1. Todo ello ayudaría a explicar el efecto de la EPO sobre la tasa de anticuerpos^{20,21}.

Bibliografía

1. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-148, 1989.
2. Opelz G y Terasaki PI: *Dial Transplant*, 6:46, 1977.
3. Kreisler JM, Moreno ME, Rementeria A y Millan I: *Nefrología*, 2:95-101, 1984.
4. Opelz G: HLA Antigen sensitization: a problem in graft survival. *Transplantation Proc*, 6:39-41, 1989.
5. Opelz G: Priority allocation of cadaver kidneys to highly pre-sensitized transplant recipients. *Transplant Int*, 1:2-5, 1988.
6. Norman DJ, Barry JM, Boehne C y Wetzsteon P: Natural history of patients who make cytotoxic antibodies following prospective fresh blood transfusions. *Transplant Proc*, 17.
7. Cecka JM y Cho L: Sensitization. En *Clinical Transplantation 1988*. Ed. Terasaki P. Los Angeles, California, UCLA Tissue Typing Laboratory, 365-374, 1988.
8. Norman JN y Barry JM: Natural history of anti-HLA antibodies following transfusion. *Transp and Clinical Immunol. The hyperimmunized patient XVII*. Tourain edit., pp. 3-10, 1985.
9. Andrés A, Morales JM, Prieto C, Ruilope L, Clarici N, Arnaiz A, Viciario J y Rodicio J: Cadaver kidney transplantation in hyperimmunized patients. *Transplant Proc*, 5:73-74 (suppl. 6), 1988.
10. Grimm PC, Sinai-Trieman L, Seriya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN y Ettenger RB: *Kidney Int*, 38:12-18, 1990.
11. Ortuño J, Peláez E, Teruel JL, Orte L, Marcén R, Felipe C, Matesanz R y Quereda C: ¿Están justificadas las transfusiones pretrasplante en la era ciclosporina?. *Nefrología (Supl. 1)*:68-71, 1988.
12. Ortuño J, Peláez E, Teruel JL, Orte L, Marcén R, Felipe C, Matesanz R y Quereda C: Pretransplant transfusions in renal recipients treated with Cyclosporine: a subject of controversy. *Transplant Proc* 5 (Suppl. 6):70-72, 1988.
13. Ting A: Detection of non-HLA lymphocytotoxic antibodies and their relevance in renal transplantation. *Transpl and Clinical Immunol*, XVII, 23-33, 1985.
14. Palmer A, Taube D, Welsh K, Brynner H, Delin K, Gjørtrup P, Konar J y Soderström: Extracorporeal immunoabsorption of anti-HLA antibodies. *Lancet*, 1:10, 1989.
15. Fehmen I, Barany P, Björck, Bergström J, Stelin G, Konar J, Sandberg L, Söderström T, Lundgren G y Brynner H: Measures to decrease HLA antibodies in immunized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation Proc*, 1:147-148, 1990.
16. Terasaki PI: Nationwide organ sharing using HLA typing. *Kidney Int*, 39:557-567, 1991.
17. Norman DJ y Barry JM: Natural history of anti-HLA antibodies following transfusion or transplantation. *Transplant and Clinical Immunol. XVII. Touraine JL y cols. (eds.)*, 1985. Elsevier Science Publis. BV.
18. Deierhoi MH, Shroyer TW, Hudson SL, Barger BO, Barber WH, Curtis JJ, Julian BA y Diethelm AC: Sustained high panel reactive antibody levels in highly sensitized patients: significance of continued transfusions. *Transpl Proc*, 21:771-772, 1989.
19. Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina. *Nefrología*, 2 (Supl. 2):59-70, 1990.
20. Horina JH, Schmid CR, Roob JM, Winkler HM, Samitz MA, Hammer HF, Poggitsch H y Krejs GJ: Bone marrow changes following treatment of renal anemia with erythropoietin. *Kidney Int*, 40:917-922, 1991.
21. Kimball PM y Kerman RH: Erythropoietin: A potential immunomodulator? *Transpl Proc*, 23:336, 1991.