

FORMACION CONTINUADA

Prueba cruzada pretrasplante renal

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

Servicio de Nefrología y * Laboratorio de Histocompatibilidad (Banco de Sangre). Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

Desde que en 1966 Kissmeyer-Nielsen y cols. demostraran una relación clara entre la existencia de anticuerpos (ACs) preformados en el suero de pacientes que recibían un trasplante renal (TxR) y la incidencia de rechazo hiperagudo (RHA)¹ ha sido mucho lo que se ha progresado en el conocimiento de este tema, tanto en las causas de aparición de dichos ACs como en su detección, su diferenciación y la importancia de los variados tipos reconocidos hoy en día.

El resultado del citado trabajo y de otros publicados a mediados de los años sesenta fue la progresiva instauración, hasta su universalización, de la prueba cruzada (PC) pre-TxR para la detección de sensibilización humoral específica del receptor contra el donante. Dicha prueba consiste en la incubación de suero del receptor con linfocitos del donante y posteriormente ambos con complemento de conejo, interpretándose la lisis de las células como la existencia de ACs linfocitotóxicos en el suero del receptor, situación considerada como contraindicación absoluta para la realización del TxR. Esta actitud condujo a la casi desaparición del RHA, como puede observarse en la tabla I.

Mil novecientos setenta y seis fue el año en el que este dogma instaurado diez años antes comenzó a tambalearse. En este año, Ettinger y cols. publican por primera vez la posibilidad de un TxR con éxito a pesar de la existencia de una PC+ por ACs dirigidos contra los linfocitos B². Posteriormente, en 1982, Cardella y cols. infieren un nuevo golpe al dogma al sugerir la posibilidad de ignorar aquellos ACs existentes en sueros históricos, pero no en el suero actual, algo, en principio, inaceptable si se tiene en cuenta el concepto de memoria inmunológica³. Por otro lado, unos años más tarde, en 1987, Iwaki y Terasaki publican los resultados del registro de la UCLA, relacionando una gran parte de aquellos trasplantes (Tx) que nunca llegan a funcionar (cuya incidencia crece con el número del Tx) con rechazos hiperagudos no reconocidos, a pesar de una PC clásica negativa⁴. Es decir, a consecuencia de estos trabajos y otros, va surgiendo la idea de que la PC no es un método con una fiabilidad absoluta y que tanto la sensibilidad como la especificidad de la técnica se alejan considerablemente del 100 % ideal. De esta

Tabla I. Influencia de la instauración de la prueba cruzada sobre la incidencia de rechazo hiperagudo

	Antes de la PC (%)	Después de la PC (%)
Primeros Tx.....	6	0,5
Segundos Tx.....	41	1

forma, gran número de trabajos demuestran tanto la existencia de falsos negativos como de falsos positivos. En el presente trabajo se revisan los conocimientos actuales sobre este tema, los diferentes tipos de ACs conocidos en la actualidad de interés en el TxR, las diferentes técnicas de identificación de los mismos, los métodos para aumentar la sensibilidad de la PC clásica y la influencia de cada uno de estos ACs sobre la supervivencia del injerto tras la realización del TxR.

Falsos negativos de la PC

Si tenemos en cuenta que el objetivo de la PC es la detección de cualquier AC que pueda tener repercusión sobre la supervivencia de un TxR, se considera que una PC es falsamente negativa cuando se produzca un daño del injerto por ACs preformados no detectados por la misma.

En 1985, Iwaki y cols., utilizando datos del registro de la UCLA y valorando más de 10.000 Tx, encuentran una relación clara entre el número de riñones que nunca llegan a funcionar y dos parámetros, que son el nivel de ACs preformados y el rechazo previo de un Tx, es decir, con el nivel de inmunización pre-Tx⁵. Posteriormente, el mismo grupo sugiere que la causa de esta relación está en la existencia de rechazos hiperagudos no reconocidos (al demostrar que estos riñones, que nunca llegan a funcionar, realmente no lo hacen ya desde el primer día del Tx). De esta forma sugieren que la incidencia del RHA (0,4 % en su serie) podría ser unas 10 veces mayor de la actualmente considerada⁴. Asimismo, demuestran una relación clara con el número de incompatibilidades HLA y con el nivel de ACs anti-HLA pre-Tx, por lo que sugieren que la mayoría de estos rechazos hiperagudos serían producidos por ACs anti-HLA no detectados por la PC pre-Tx. Sanfilippo y cols., en un análisis comparativo de la sensibilidad de la PC realizada en 32 laboratorios de histocompatibili-

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Ruiz San Millán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n.
39008 Santander.

Tabla II. Causas barajadas para explicar la existencia de una prueba cruzada negativa en presencia de ACs anti-HLA

1. Bajo período de incubación.
2. Complemento de conejo no óptimo.
3. Efecto prozona del suero.
4. Fallos técnicos (no contacto del suero con las células en el pocillo, etc.).
5. Efecto anticomplemento del suero.
6. Subclase de IgG.

dad diferentes, encuentran una relación inversamente proporcional entre el grado de sensibilidad de la PC y la incidencia de pérdida precoz del injerto, aunque no de forma estadísticamente significativa⁶. Estos resultados implican la necesidad de desarrollar técnicas que incrementen la sensibilidad de la PC.

PC falsa negativa por ACs anti-HLA no reconocidos

La tabla II muestra las diferentes causas barajadas para explicar el porqué un AC anti-HLA puede no inducir la lisis celular en la PC⁴.

El período de incubación utilizado en la PC clásica (treinta minutos de incubación del suero con las células y sesenta minutos tras la adición del complemento, antes de la lectura) fue determinado de forma arbitraria⁷, y se sabe que la prolongación de dicho período aumenta la sensibilidad de la técnica, probablemente al detectar ACs a más bajo nivel⁸.

En otras situaciones, la incapacidad para la activación del complemento tras la unión antígeno-anticuerpo es la causa, por varios mecanismos enumerados en la tabla II, de la indemnidad de las células a pesar de la fijación de los ACs a su superficie. La experiencia actual en los laboratorios de histocompatibilidad hace que problemas técnicos, como es la ausencia de contacto del suero con las células en el pocillo, sean excepcionales. Terasaki y cols. describen ampliamente todas las posibles causas de errores técnicos que pueden conducir a una PC falsa negativa⁹.

Para tratar de aumentar la sensibilidad de la prueba cruzada y reducir al mínimo el número de falsos negativos se han desarrollado varios métodos con diferente grado de complejidad, que se enumeran en la tabla III y se discuten a continuación¹⁰.

Tabla III. Métodos utilizados para aumentar la sensibilidad de la prueba cruzada

1. Aumento del período de incubación.
2. Tratamiento enzimático de las células diana.
3. Adición de ACs anti-inmunoglobulina humana (prueba antiglobulina).
4. PC por citometría de flujo.

El método más sencillo es la prolongación del tiempo de incubación (hasta una hora la primera fase y dos la segunda). Con él se aumenta el número de PC+, sin necesidad de recurrir a sistemas más sofisticados. El único problema es que obliga a invertir más tiempo en la PC, al menos una hora más⁸. El tratamiento enzimático de las células del donante antes de la prueba cruzada puede aumentar la sensibilidad de la misma¹¹.

La prueba antiglobulina (PAG) consiste en la adición de una inmunoglobulina (Ig) anti-Ig humana tras la incubación del suero con las células, y posteriormente del complemento¹². Habitualmente se utiliza una Ig polivalente de cabra o de conejo o bien una Ig dirigida contra la cadena ligera kappa. Esta técnica permite la detección de ACs no fijadores del complemento unidos a la superficie del linfocito. De esta forma aumenta claramente la sensibilidad de la PC respecto a la técnica clásica¹²⁻¹⁶, e incluso respecto a la PC con período de incubación prolongado, como muestran Cross y cols.¹⁷. No está tan claro, sin embargo, si la eliminación de aquellos casos en los que la PAG es positiva se traduce en un aumento de la supervivencia del injerto, aunque la mayoría de los trabajos citados muestran una supervivencia significativamente menor del grupo trasplantado a través de una PAG+. Kerman y cols. sólo encuentran esta relación en aquellos casos producidos por una IgG, no en los debidos a una IgM¹⁴, y Johnson y cols. sólo la encuentran en los reTx, pero no en los primeros trasplantes¹⁵.

Quizá la técnica que más interés ha despertado en este campo durante los últimos años ha sido la citometría de flujo (CF). Garavoy y cols. informaron por primera vez en 1983 de la utilidad de esta técnica en la detección de ACs en el suero de los pacientes candidatos a un TxR¹⁸. Posteriormente, múltiples trabajos, tanto retrospectivos como prospectivos, han tratado de ahondar en el conocimiento y utilidad real de esta técnica en el campo al que nos referimos, sin que hasta la actualidad existan unos criterios uniformes sobre su utilización¹⁹⁻²⁶. Básicamente, la citometría de flujo consiste en la suspensión de las células a estudio en un medio líquido, que se hace circular formando un finísimo chorro, el cual es atravesado por un haz de luz (de láser o de otro tipo) que es desviado por las células suspendidas en el líquido. El grado de desviación producido por cada célula está en relación con el tamaño de la misma. Por otro lado, un colorante fluorescente unido a la célula es excitado por el haz de luz, emitiendo fluorescencia. Tanto la luz desviada como la fluorescencia emitida son recogidas por detectores específicos y convertidas en señales eléctricas para ser analizadas por computador, mostrándose finalmente la información en forma de histograma. Por tanto, es posible, por un lado, el análisis del tamaño de las células y, por tanto, la separación de poblaciones diferentes según el tamaño, y por otro, el análisis de las características de las moléculas fijadas a la superficie de las células por medio de ACs monoclonales marcados con sustancias fluorescentes.

De esta forma, la prueba cruzada por CF (PCCF) con-

siste en la incubación de las células del donante con el suero del receptor y tras dos lavados, con una Ig anti-Ig humana marcada con un colorante fluorescente. La fijación de algún AC a la superficie de la célula será detectada posteriormente por la emisión fluorescente. Se considerará un resultado positivo cuando la curva obtenida tras el procesamiento computarizado de la información muestre una desviación significativa (variable según el laboratorio) respecto a un control negativo analizado simultáneamente. Utilizando ACs monoclonales apropiados se obtienen dos picos de reactividad en el histograma, uno grande de baja intensidad, que corresponde a los linfocitos T, y otro más pequeño, de mayor intensidad, que corresponde a los linfocitos B y monocitos. Esto permite saber si los ACs van dirigidos contra uno o ambos tipos de linfocitos.

A pesar de los estudios realizados, la utilidad de la CF no ha sido establecida claramente ocho años después de la primera descripción de su uso en este campo. Garavoy y cols., en su primer artículo, demuestran la elevada sensibilidad de la técnica respecto a los métodos habituales al detectar ACs a títulos más bajos y más precozmente tras un estímulo inmunológico (transfusiones sanguíneas). También demuestran una relación entre la presencia de una PCCF+ y la pérdida precoz del injerto (nueve de 14 pacientes trasplantados con una PCCF+ perdieron el injerto en los tres primeros meses del Tx)¹⁸. Posteriormente, varios trabajos han ido profundizando en el tema y confirmando poco a poco la utilidad de la técnica, diferenciando una serie de grupos de pacientes de alto riesgo en los que la PCCF tendría una mayor utilidad^{20-23, 25, 26}. Así, Mahoney y cols. encuentran, tras un análisis multivariable, que la pérdida previa precoz de otro Tx y un nivel de ACs citotóxicos pre-Tx \geq del 10 % tienen un valor predictivo añadido e incrementan considerablemente el riesgo de pérdida precoz del injerto en presencia de una PCCF+²⁶. En síntesis, se podría decir que la PCCF es una técnica de elevada sensibilidad para la detección de ACs, aunque la significación de los mismos no está clara hoy en día. La realización de un Tx a través de una PCCF+ raramente se acompaña de RHA, pero sí parece haber una relación clara con la precocidad, número y severidad de los rechazos agudos, y es probable además que esto se traduzca en un mayor número de pérdidas precoces de injertos y en una menor supervivencia. Parece haber unos grupos de riesgo elevado, en los que la utilidad de la PCCF sería más clara, que serían los pacientes que perdieron precozmente un primer Tx y los pacientes sensibilizados previamente al Tx; en estos grupos, una PCCF+ posiblemente contraindicaría el Tx.

PC falsa negativa por ACs no-linfocitotóxicos (ANL)

La existencia de casos de pérdida precoz del injerto por rechazo irreversible en pacientes que habían recibido un Tx HLA idéntico hizo sospechar la posibilidad de que exis-

Tabla IV. Anticuerpos no linfocitotóxicos reconocidos hasta la actualidad

1. ACs anti-sistema endotelio/monocito.
2. ACs anti-monocito.
3. ACs anti-mucina.
4. ACs anti-células endoteliales activadas.
5. ACs anti-células epiteliales.
6. ACs anti-queratinocitos.

tieran ACs dirigidos contra antígenos no presentes en la superficie del linfocito que tuvieran importancia en la supervivencia del injerto, lo que obligó a buscar otras células diana para la realización de la PC. El siguiente apartado resume los conocimientos actuales sobre este tema:

Cada vez parece más claro que los ACs anti-HLA no son los únicos que tienen importancia en el TxR (aparte de los ACs contra sistema ABO), sino que existe un creciente número de ACs dirigidos contra antígenos no presentes en la superficie del linfocito, la célula habitualmente utilizada como diana en la PC, y que son capaces de inducir un daño inmunológico sobre el injerto. Estos casos revelarían la insuficiencia de la PC clásica. La tabla IV muestra los diferentes ACs que hasta la actualidad han sido implicados en este campo.

En 1977, Moraes y Stastny describen un sistema antigénico polimórfico presente en la superficie de las células endoteliales, pero no de los linfocitos, diferente, por tanto, del sistema HLA (fig. 1)²⁸. La existencia de ACs dirigidos contra este sistema antigénico antes del Tx ha sido relacionada con la aparición de rechazo acelerado²⁹ y de RHA³⁰. Pero además parece claro hoy en día que su aparición post-Tx se relaciona de forma estrecha con el desarrollo tanto de rechazo agudo como de rechazo crónico, siendo frecuente su aparición tras la pérdida del injerto (se detectan con mayor frecuencia que los ACs anti-HLA)³¹⁻³³. Según Cerilli y Brasile, este tipo de ACs muestra una correlación estrecha con el curso clínico de los pacientes trasplantados, de forma que prácticamente todos los pacientes que tienen ACs anticélulas endoteliales antes o los desarrollan después del Tx pierden sus injertos por rechazo³¹. Esto es fácil de entender si se tiene en cuenta que el endotelio vascular renal es la superficie de contacto entre el injerto y el receptor. La existencia concomitante de este sistema antigénico en la superficie del monocito (sistema antigénico endotelio-monocítico [SAEM]) permite la realización de estudios prospectivos pre-Tx, dada la mayor facilidad para disponer de estas células, que de células endoteliales, habiendo demostrado los mismos autores una correlación del 91 % entre los resultados obtenidos utilizando monocitos y células endoteliales como células diana^{34, 35}. Estudios prospectivos cifran la incidencia global de ACs contra el SAEM en alrededor de un 7 %, encontrándose tanto en pacientes previamente trasplantados como en pacientes no trasplantados (se han relacionado con transfusiones sanguíneas)³⁶; la existencia del fenotipo HLA DRw6 en el receptor pare-

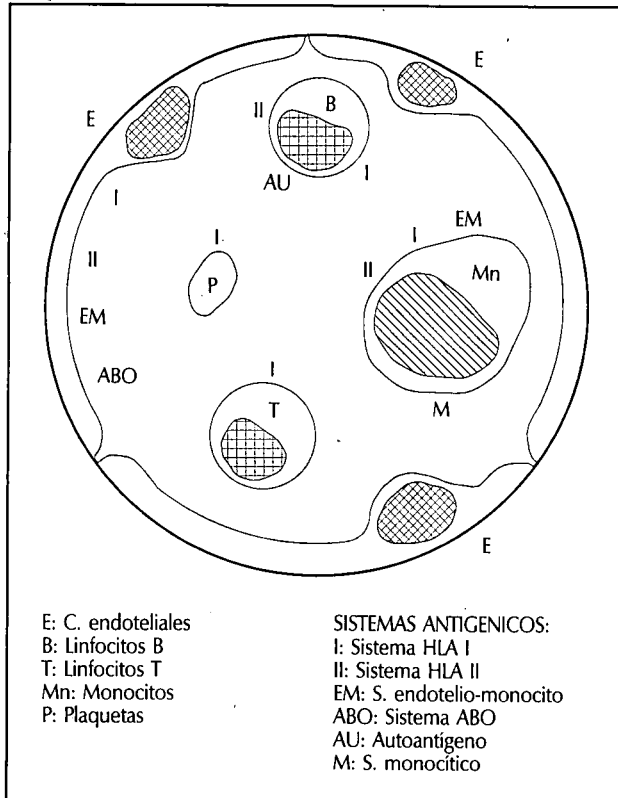


Fig. 1.—Localización de los principales sistemas antigénicos de interés en el TxR. Los antígenos del sistema HLA de la clase I se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas del organismo. Por el contrario, los de la clase II sólo se encuentran en la superficie de linfocitos B, aunque pueden detectarse en monocitos y en linfocitos T activados. El sistema antigénico endotelio-monocítico se encuentra sobre la superficie de células endoteliales y monocitos, pero no sobre los linfocitos. Pueden encontrarse antígenos del sistema ABO en diferentes células, entre ellas las células endoteliales. Los antígenos sobre los que se dirigen los auto-ACs se encuentran sobre los linfocitos B y más raramente sobre los T. Parece existir un sistema antigénico específico del monocito.

ce asociarse con una mayor frecuencia de estos ACs (mayor del 20%)³⁷. Aunque aún no están definidas las especificidades de este sistema polimórfico, parecen existir al menos seis diferentes, residiendo los genes que codifican estos antígenos en el cromosoma 6, en estrecha relación con los del sistema HLA³⁸.

La importancia de los ACs dirigidos contra el SAEM parece clara hoy en día, y algunos autores han apuntado que podría ser incluso mayor que la de los ACs anti-HLA, relacionándose más estrechamente con el curso clínico del Tx. No está clara, sin embargo, la necesidad de la realización rutinaria de la PC pre-Tx utilizando monocitos, dada la frecuencia no muy alta de aparición de estos ACs, aunque es probable que sea especialmente útil en determinados grupos de receptores, como los que perdieron previamente un injerto, los multitransfundidos y quizá los pacientes con fenotipo DRw6 y, por supuesto, aquellos

pacientes que hayan sufrido un RHA sin haber podido demostrar ACs anti-HLA.

Se han descrito casos raros de ACs que reaccionan contra monocitos, pero no contra las células endoteliales del mismo donante, sugiriéndose la existencia de un sistema antigénico específico del monocito. Estos ACs no parecen ser dañinos para el injerto³⁶.

Anticuerpos contra un antígeno proteico presente en la saliva, dirigidos contra un componente de la mucina salivar, han sido encontrados en alrededor de un 20% de la población general sana, así como en los pacientes en diálisis. Se ha demostrado una menor supervivencia del injerto en aquellos pacientes varones trasplantados que presentaban este AC, no así en las mujeres³⁹. La importancia real de estos ACs está por dilucidar.

Por otro lado, Harmer y cols. describen dos nuevos tipos de ACs que se podrían incluir en este grupo. En dos pacientes, que habían perdido precozmente sus injertos, demuestran un AC que se fija a las células endoteliales activadas con citocinas (TNF), pero no a las células endoteliales no activadas, ni a los monocitos, similar a los ACs descritos en algunos pacientes con síndrome de Kawasaki; y en otros dos pacientes, uno de los cuales había perdido dos injertos HLA idénticos, demuestran un AC de la clase IgM dirigido contra una línea de células epiteliales, pero no contra células endoteliales ni monocitos⁴⁰.

Por último, recientemente han sido descritos unos ACs que reaccionan con las células epidérmicas del donante y que muestran un elevado valor predictivo de la pérdida precoz del injerto cuando se detectan inmediatamente antes del Tx (75%). Estos ACs pueden ser detectados prospectivamente por medio de inmunofluorescencia indirecta. Se piensa que podrían ser los mismos ACs anti-SAEM⁴¹.

A pesar de todas estas consideraciones respecto a la sensibilidad de la PC hay que decir, sin embargo, que la PC clásica es la técnica que mejor relación coste/beneficio ofrece, dada su sencillez, comparada con cualquiera de las técnicas descritas, de forma que la consecución de una pequeña mejoría global en los resultados del TxR sobre la obtenida utilizando únicamente la PC clásica requiere un coste considerable, que posiblemente no está al alcance de muchos centros de Tx en nuestro país.

Falsos positivos de la PC

Se sabe hoy claramente que una PC clásica positiva no se acompaña indefectiblemente de RHA, y en algunos casos, ni siquiera de daño del injerto de ningún tipo. Esto es debido a que diferentes tipos de ACs puede ser causa de una PC+. El análisis detallado de los ACs que producen una PC+ en un determinado receptor es esencial para poder reconocer aquellos casos de ACs no dañinos y poder trasplantar a estos pacientes. En la actualidad son tres los datos a considerar a la hora de evaluar la importancia de una PC+, que se enumeran en la tabla V.

La superficie del linfocito posee dos tipos fundamenta-

Tabla V. Datos a tener en cuenta ante una PC+

1. Especificidad del AC.
2. Tipo de inmunoglobulina.
3. Positividad con un suero histórico o actual.

les de antígenos: los del sistema mayor de histocompatibilidad (antígenos HLA de las clases I y II) y otro u otros antígenos, denominados globalmente antígenos no-HLA («autoantígenos»), no bien definidos hoy en día (fig. 1). Mientras que los antígenos de la clase I aparecen en la superficie de todos los linfocitos, los de la clase II habitualmente sólo aparecen en la superficie de los B. Los autoantígenos aparecen casi exclusivamente sobre los linfocitos B, aunque también pueden detectarse sobre los T. Se han demostrado ACs contra cualquiera de estos antígenos.

Los primeros intentos para conocer la especificidad de estos ACs partieron del trabajo de Ettinger y cols. en 1976, que consistía en la realización de la PC con linfocitos T y B separados, asumiendo que una PC+ exclusivamente contra linfocitos B (PC+B) era debida a ACs dirigidos contra antígenos no-HLA, sin efecto dañino sobre el injerto². Posteriormente se han desarrollado múltiples técnicas, cada vez más fiables, con el mismo objetivo. Las principales se enumeran en la tabla VI.

Quizá el tema de los ACs dirigidos exclusivamente contra los linfocitos B es uno de los que más interés ha suscitado en los últimos quince años en el campo de los ACs en el TxR, y fruto de ello es el gran número de trabajos que analizan el efecto de la PC+B sobre la supervivencia del injerto en el TxR. A pesar de ello no existe unanimidad en la actualidad, mostrando la literatura resultados discordantes. Aunque una mayoría no encuentra diferencias en la incidencia de RHA ni en la supervivencia del injerto a largo plazo^{2, 42-48}, otros trabajos, en cambio, correlacionan la existencia de una PC+B con la aparición de RHA y/o una menor supervivencia⁴⁹⁻⁵³, e incluso hay trabajos que sugieren un efecto protector de estos ACs con una mayor supervivencia a largo plazo que en los Tx con PC-^{54, 55}. Esta discordancia es debida a que una PC+B puede ser el resultado de diferentes tipos de ACs. No sólo los auto-ACs pueden producirla, sino también los ACs anti-HLA de la clase II e incluso los ACs anti-HLA de la clase I cuando están a un título bajo, dado que la densidad

Tabla VI. Técnicas utilizadas para conocer la especificidad de los ACs linfocitotóxicos

1. Reactividad contra linfocitos T y B.
2. PC contra los linfocitos del propio receptor.
3. Reactividad a 4, 22 y 37 °C.
4. Lisis de células de pacientes con LLC.
5. Adsorción con plaquetas.
6. Análisis de las especificidades del AC.
7. Bloqueo con ACs monoclonales anti-HLA.

Tabla VII. Anticuerpos que pueden producir una PC positiva contra linfocitos B

1. ACs anti-antígenos no-HLA (Auto-ACs).
2. ACs anti-HLA clase II.
3. ACs anti-HLA clase I a título bajo.
4. ACs anti-Lewis.

de antígenos de la clase I en la superficie del linfocito B es considerablemente mayor que en el linfocito T; también los ACs anti-Lewis pueden ser causa de una PC+B en algunas ocasiones⁵⁶ (tabla VII); se han publicado supervivencias diferentes según la especificidad de los ACs que producen una PC+B^{51, 57-60}; así, sorprendentemente, en la serie de Phelan y cols. más del 50 % de las PC+B eran debidas a ACs dirigidos contra antígenos HLA de la clase I⁵⁹. Por ello, no parece justificado hoy en día el Tx a través de una PC+B si no se descarta la existencia de ACs anti-HLA por métodos más fiables.

La PC utilizando los linfocitos del propio receptor como células diana, descrita en 1976 por Cross y cols.⁶¹, es otra forma de reconocer los ACs no-HLA. Una PC autolinfocitotóxica+ confirma la existencia de auto-ACs, aunque en caso de ser negativa no se descartan, dado que estos mal llamados auto-ACs no siempre reaccionan contra los linfocitos del receptor, razón por la que deberían llamarse simplemente ACs no anti-HLA. Una PC con los linfocitos del propio receptor debería realizarse en todos aquellos casos en los que se detecten ACs linfocitotóxicos con las técnicas de screening habituales⁶²⁻⁶⁶. Iwaki y cols.⁵⁴ sugieren en 1978 que la realización de la PC a diferentes temperaturas (5 y 37 °C) podría ayudar a separar diferentes ACs, con diferente efecto sobre la supervivencia posterior del injerto. En general, los ACs que reaccionan a bajas temperaturas (4-5 °C), pero no lo hacen a 37 °C, suelen ser ACs no anti-HLA, mientras que los ACs anti-HLA no suelen reaccionar a bajas temperaturas. La diferenciación de los ACs según la temperatura óptima de reacción ha sido utilizada, sobre todo en el caso de la PC+B, sin que se hayan obtenido resultados concluyentes, ya que se han descrito buenos resultados tanto en presencia de ACs «fríos» como «calientes»^{46, 57, 58, 67, 69}. Las células de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no presentan en su superficie el antígeno contra el que van dirigidos los auto-ACs, por lo que éstos no matan a este tipo de células, mientras que sí lo hacen los ACs anti-HLA; por ello, el análisis de la reactividad de un suero contra un panel de células de pacientes con LLC puede ayudar a diferenciar entre ACs anti-HLA y ACs no-HLA^{58, 70}. Dado que en la superficie de las plaquetas existen ACs anti-HLA de la clase I, la utilización de un pool de plaquetas de donante puede ayudar a diferenciar entre ACs anti-HLA I y los otros tipos al desaparecer la capacidad citotóxica de un suero cuando es adsorbido con plaquetas si posee ACs del primer tipo. La pérdida de la citotoxicidad de un suero confirma la existencia de ACs anti-HLA I, aunque en caso con-

trario no se descarta, dado que hay algunos determinantes antigénicos que no aparecen nunca en la superficie de las plaquetas⁴⁷. Por último, el análisis de la reactividad de un suero contra un panel amplio de linfocitos permite en muchas ocasiones reconocer una o varias especificidades concretas y, por tanto, el tipo de AC de que se trata (p. ej., un suero que sólo reacciona contra las células que poseen el determinante A2 poseerá claramente un AC anti-HLA I; un suero que reacciona de forma inespecífica contra todos los donantes sugiere la existencia de un auto-AC).

Utilizando todas estas técnicas es posible en un gran número de casos discernir la especificidad del AC presente en un determinado suero. En otros, sin embargo, es preciso recurrir a técnicas más sofisticadas, como es la utilización de ACs monoclonales bloqueantes dirigidos contra determinantes monomórficos de los antígenos HLA I y II, la técnica más recientemente descrita y más fiable para conseguir dicho objetivo^{60,71,72}.

El segundo dato a considerar ante una PC+ es el tipo de Ig implicado en la misma. La utilización del ditiotreitól (DTT) para la diferenciación entre ACs de la clase IgM e IgG (inactiva la IgM al desdoblar los puentes disulfuro que unen las cinco subunidades de la misma, no así la IgG) fue descrita por Pirofski y cols. en 1974⁷³ y utilizada por primera vez por Chapman y cols.⁷¹ para diferenciar los ACs linfocitotóxicos en 1986. Existen multitud de trabajos en los que se demuestra que una PC+ producida por una IgM (independientemente de la especificidad del AC) no se acompaña de efecto perjudicial para el injerto. Se piensa que esto se debe a que la mayoría de los casos en los que se detecta una IgM son en realidad auto-ACs. Aunque existen ACs anti-HLA de la clase IgM, raros, su papel no está claro y no parecen tener el mismo efecto que los de la clase IgG, como veremos posteriormente. En la práctica parece aceptable hoy en día la realización de un Tx a pesar de una PC+ cuando ésta se debe a una IgM (se negativiza tras tratamiento del suero con DTT), aunque no se conozca la especificidad del AC, dados los buenos resultados referidos en la literatura⁷⁴⁻⁸².

El tercer parámetro de importancia al evaluar una PC+, puesto de manifiesto por Cardella y cols. en 1982³, es si ésta se ha producido con el suero extraído inmediatamente antes del Tx (PC actual+) o bien sólo con algún suero histórico almacenado, pero no con el actual (PC histórica+/actual-[H+/A-]). Hasta 1982 se consideraba que la existencia de reactividad específica contra el donante en alguno de los sueros del paciente (tanto históricos como el actual) era contraindicación absoluta para el trasplante. Desde esa fecha varios trabajos demuestran una supervivencia de aquellos Tx realizados a través de una PC H+/A-, semejante a la del grupo con PC-^{83,98}, fundamentalmente en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A (CsA)^{90,94}, siendo al parecer de poca importancia el tiempo transcurrido entre el último suero que muestra reactividad y el Tx^{85,93,94}. Sin embargo, esto podría ser sólo aplicable a los primeros Tx, pero no a los retrasplantes, se-

gún observan algunos grupos^{84,90,93}, aunque otros no encuentran diferencias^{92,94}. En resumen, parece aceptable hoy en día, la realización de un Tx a través de una PC H+/A- si se administra CsA, al menos en los primeros Tx (aunque es posible que la supervivencia sea un poco menor). En casos de retrasplante, la indicación es más dudosa, proponiendo algunos autores evitar las especificidades HLA del primer injerto sin aceptación general.

Finalmente, la tendencia actual en este tema es hacia el análisis de los ACs que causan una PC+ utilizando de forma integrada todas las técnicas descritas. De esta forma es posible separar hoy en día seis tipos diferentes de ACs linfocitotóxicos según la clase de Ig y la especificidad del AC, y cada uno de ellos con importancia diferente según que el AC esté presente en el suero «actual» (pre-Tx) o únicamente en sueros históricos^{71,72,99-102}. En la tabla VIII se describen los 12 tipos diferentes de PC+, y se apunta el efecto de cada tipo de AC sobre el TxR a la luz de los conocimientos actuales. Es difícil conocer con exactitud la importancia de cada una de estas 12 PC+ diferentes tras el Tx, dado que hay pocas referencias en la literatura en las que se hayan analizado todos los datos necesarios, pero sí existen una serie de datos que parecen claramente establecidos. La existencia de ACs no-HLA parece no tener un efecto perjudicial sobre el injerto tanto si el AC es autorreactivo como si no lo es, tanto si existe en el suero actual como en un histórico únicamente, tanto si es una IgM como si es una IgG y tanto si reacciona sólo contra los linfocitos B como contra los T también. Por tanto, siempre que se descarte la existencia de ACs anti-HLA se considerará indicado el Tx. Por otro lado, únicamente la existencia de ACs anti-HLA I de la clase IgG en el suero actual supone una contraindicación absoluta para la realización del Tx. En el resto de los supuestos, los conocimientos actuales no permiten afirmaciones concluyentes. Los ACs anti-HLA I presentes sólo en sueros antiguos no parecen tener repercusión sobre el injerto cuando son de la clase IgM, pero sí cuando son de la clase IgG, disminuyendo ligeramente la supervivencia. El efecto de los ACs

Tabla VIII. Tipos de PC positiva. Influencia sobre la supervivencia del injerto

Tipo	Especificidad	H+/A?	Clase de Ig	SI*
1	Auto (no-HLA)	+	IgG	=
2	Auto (no-HLA)	+	IgM	=
3	Auto (no-HLA)	-	IgG	=
4	Auto (no-HLA)	-	IgM	=
5	HLA II	+	IgG	?(<)
6	HLA II	+	IgM	?(=)
7	HLA II	-	IgG	?(<)
8	HLA II	-	IgM	?(=)
9	HLA I	+	IgG	<<<
10	HLA I	+	IgM	?
11	HLA I	-	IgG	<
12	HLA I	-	IgM	=

* SI: Supervivencia del injerto. Relación con el Tx con PC-.

anti-HLA II no está claramente establecido; aunque su importancia no parece ser equiparable a la de los ACs anti-HLA I, es posible que al menos los de la clase IgG tengan cierto efecto perjudicial sobre el injerto, no así los de la clase IgM, según Karuppan y cols.⁶⁰

El volumen de los conocimientos existentes sobre el tema de la PC ha crecido desmesuradamente durante los últimos años, estando cada vez en mejor situación para comprender la importancia de los ACs que juegan algún papel en el trasplante renal y, por tanto, para realizar una mejor elección del injerto más adecuado para cada receptor, de forma que se consiga reducir al máximo las pérdidas de injertos de causa inmunológica, por un lado, y encontrar un injerto adecuado para los pacientes sensibilizados, por el otro. Sin embargo, quedan aún importantes lagunas sobre el tema, que previsiblemente se desvelarán en los próximos años.

Bibliografía

- Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Peterson P y cols.: Hyperacute rejection of kidney allografts associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet*, 2:662-665, 1966.
- Ettinger RB, Terasaki PI, Opelz G y cols.: Successful renal allografts across a positive cross-match for donor B-lymphocyte alloantigens. *Lancet*, 2:56, 1976.
- Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ y cols.: Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet*, 2:1240-1248, 1982.
- Iwaki Y y Terasaki PI: Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation: Evidence for hidden hyperacute rejection. *Clin Transplantation*, 1:125-131, 1987.
- Iwaki Y, Iguro T y Terasaki PI: Nonfunctional kidneys in immunized patients. *Transplant Proc*, 17:2449-2451, 1985.
- Sanfilippo F, MacQueen JM, LeFor WM y cols.: The influence of cross-match test sensitivity on outcome in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc*, 17:2454-2456, 1985.
- Amos DB, Bashir H, Boyle W y cols.: A simple microcytotoxicity test. *Transplantation*, 7:220-227, 1969.
- Ting A, Hasegawa T, Ferrone S y cols.: Presensitization detected by sensitive crossmatch tests. *Transplant Proc*, 5:813-817, 1973.
- Terasaki PI, Bernoco D, Park MS y cols.: Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C, and -D antigens. The Philip Levine Award Lecture. *Am J Clin Pathol*, 69:103-120, 1978.
- Terasaki PI y Cicciarelli J: Sensitization and its role in transplantation. En GJ Cerilli (ed.). *Organ Transplantation and Replacement*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, pp. 196-207, 1988.
- Nelken D, Cohen I y Furcaig I: A method to increase the sensitivity of the lymphocyte microcytotoxicity test. *Transplantation*, 10:346-351, 1970.
- Johnson AH, Rossen RD y Butler WT: Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: identification of low levels of preformed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens*, 2:215-226, 1972.
- Fuller TC, Cosimi AB y Russell PS: Use of an antiglobulin-ATG reagent for detection of low levels of alloantibody-improvement of allograft survival in presensitized recipients. *Transplant Proc*, 10:463, 1978.
- Fuller TC, Phelan D, Gebel HM y cols.: Antigenic specificity of antibody reactive in the antiglobulin-augmented lymphocytotoxicity test. *Transplantation*, 34:24-29, 1982.
- Johnson A, Hallman J, Alijani MR y cols.: A prospective study of the clinical relevance of the current serum antiglobulin-augmented T cell crossmatch in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 19:792-793, 1987.
- Kerman RH, Kimball PM, Van Buren CT y cols.: Improved renal allograft survival for AHG and DTE-AHG crossmatch negative recipients. *Transplant Proc*, 23:400-402, 1991.
- Cross DE, Whittier FC, Weaver P y cols.: A comparison of the antiglobulin versus extended incubation time cross-match: results in 223 transplants. *Transplant Proc*, 11:1803-1805, 1977.
- Garavoy MR, Rheinschmidt, Bigos M y cols.: Flow cytometry analysis: A high technology crossmatch technique facilitating transplantation. *Transplant Proc*, 15:1939-1944, 1983.
- Garavoy MR, Colombe BW, Melzer J y cols.: Flow cytometry cross-matching for donorspecific transfusion recipients and cadaveric transplantation. *Transplant Proc*, 17:693-695, 1985.
- Champan JR, Deierhoi MH, Carter NP y cols.: Analysis of flow cytometry and cytotoxicity crossmatches in renal transplantation. *Transplant Proc*, 17:2480-2481, 1985.
- Thistlethwaite JR, Buckingham JrM, Stuart JK y cols.: T cell immunofluorescence flow cytometry cross-match results in cadaver donor renal transplantation. *Transplant Proc*, 19:722-724, 1987.
- Iwaki Y, Cook DJ, Terasaki PI y cols.: Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc*, 19:764-766, 1987.
- Lazda VA, Pollak R, Mozes MF y cols.: The relationship between flow cytometer crossmatch results and subsequent rejection episodes in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation*, 45:562-565, 1988.
- Daniel V, Berteli AJ, Röhl L y cols.: Non-complement-fixing antibodies as indicators of impending renal allograft rejection. *Transplant Proc*, 2:702-703, 1989.
- Kerman RH, Van Buren CT, Lewis RM y cols.: Improved graft survival for flow cytometry and antihuman globulin crossmatch-negative retransplant recipients. *Transplantation*, 49:52-56, 1990.
- Mahoney RJ, Ault KA, Given SR y cols.: The flow cytometric crossmatch and early renal transplant loss. *Transplantation*, 49:527-535, 1990.
- Bou-Habib JC, Krams S, Colombe BW y cols.: Impaired kidney graft survival in flow cytometric crossmatched positive donor-specific transfusion recipients. *Transplant Proc*, 23:403-404, 1991.
- Moraes JR y Stastny P: A new antigen system expressed in human endothelial cells. *J Clin Invest*, 60:449-454, 1977.
- Paul LC, Class FHJ, Van Es LA y cols.: Accelerated rejection of a renal allograft associated with pretransplantation antibodies directed against donor antigens on endothelium and monocytes. *N Engl J Med*, 300:1258-1260, 1979.
- Brasile L, Rodman E, Shield CF y cols.: The association of antivasculard endothelial cell antibody with hyperacute rejection: A case report. *Surgery*, 99:637-640, 1985.
- Cerilli J y Brasile L: Endothelial cell alloantigens. *Transplant Proc*, 12:37-42, 1980.
- Baldwin III WM, Class FHJ, Van Es LA y cols.: Distribution of endothelial-monocyte and HLA antigens on renal vascular endothelium. *Transplant Proc*, 13:103-107, 1981.
- Haisch C, Brasile L, Galouzis T y cols.: The importance of the vascular endothelial cell specific antigen system in non-HLA-identical renal transplants. *Transplant Proc*, 17:128, 1985.
- Cerilli GJ, Brasile L, Galouzis T y cols.: Clinical significance of antimonocyte antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 32:495-497, 1981.
- Cerilli J, Brasile L, Clarke J y cols.: The vascular endothelial cell-specific antigen system: three years experience with monocytic crossmatching. *Transplant Proc*, 17:567-570, 1985.
- Cerilli J, Brasile L, Galouzis T y cols.: The vascular endothelial cell antigen system. *Transplantation*, 39:286-289, 1985.
- Brasile L, Clarke J, Abrams A y cols.: Risk factors in the development of antibodies to vascular endothelial cells. *Transplant Proc*, 21:716-717, 1989.
- Cerilli J, Brasile L, Lempert N y cols.: Overview of the vascular endothelial cell antigen system. *Transplant Proc*, 17:2314-2317, 1985.
- Chia D, Terasaki PI, Casuga E y cols.: Influence of antimucin an-

- tibody in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 21:698-699, 1989.
40. Harmer AW, Haskard D, Koffman CG y cols.: Novel antibodies associated with unexplained loss of renal allografts. *Transplant Int*, 3:66-69, 1990.
 41. Moraes JR, Moraes ME, Luo Y y cols.: Alloantibodies against donor epidermis and early kidney transplant rejection. *Transplantation*, 51:370-373, 1991.
 42. Morris PJ, Ting A, Daar AS y cols.: B-cell alloantibodies and renal allografts. *Lancet*, ii:312-313, 1976.
 43. Lobo PI, Westervelt FB y Rudolf LE: Kidney transplantability across a positive crossmatch. Cross-match assays and distribution of B lymphocytes in donor tissues. *Lancet*, i:925-927, 1977.
 44. Mohanakumar T, Giedlin MA, Rhodes CL y cols.: Relationship of B cell alloantibodies to renal allograft survival. *Transplantation*, 27:273-278, 1979.
 45. Ettenger RB, Uittenbogaart CH, Pennisi AJ y cols.: Long-term cadaver renal allograft survival in the recipient with a positive B lymphocyte crossmatch. *Transplantation*, 27:315-318, 1979.
 46. Coxe-Gilliland R y Cross DE: Warm B-cell antibodies and DRw matching: their influence on transplant outcome at a single center. *Transplant Proc*, 13:945-948, 1981.
 47. Jeannet M, Benzouana G y Ami I: Donor specific B and T cell lymphocyte antibodies and kidney graft survival. *Transplantation*, 31:160-162, 1981.
 48. Fauchet R, Campion JP, Genetet B y cols.: B cell-positive crossmatch has no influence on cadaveric kidney graft survival. *Transplant Proc*, 17:2474-2476, 1985.
 49. Dejele CL y Williams TC: B-cell cross-match in renal transplantation. *Lancet*, ii:241, 1977.
 50. Suthanthiran M, Gailunas P, Person A y cols.: Accelerated graft loss: Association with presensitization to donor B-cell (Ia) antigens. *Transplant Proc*, 10:471-473, 1978.
 51. Russ GR, Nicholls C, Sheldon A y cols.: Detrimental effect of a positive B lymphocyte crossmatch in renal transplantation. *Transplant Proc*, 19:2838-2839, 1987.
 52. Russ GR, Nicholls C, Sheldon A y cols.: Positive B lymphocyte crossmatch and glomerular rejection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 19:785-788, 1987.
 53. Noreen HJ, Van der Hagen E, Bach FH y cols.: Renal allograft survival in CsA-treated patients with positive donor-specific B cell crossmatches. *Transplant Proc*, 21:691-692, 1989.
 54. Iwaki Y, Terasaki PI, Park MS y cols.: Enhancement of human kidney allografts by cold B-lymphocyte cytotoxins. *Lancet*, i:1228-1229, 1978.
 55. D'Apice AJF y Tait BD: Improved survival and function of renal transplants with positive B cell crossmatches. *Transplantation*, 27:324-328, 1979.
 56. Ting A: The detection of non-HLA lymphocytotoxic antibodies and their relevance in renal transplantation. En Touraine JL, Traeger J, Bétuel H, Brochier J, Dubernard JM, Revillard JP y Triau R (eds.). *Transplantation and Clinical Immunology*, vol. XVII, pp. 23-33. The Hyperimmunized Patient. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985.
 57. Ayoub G, Park MS, Terasaki PI y cols.: B cell antibodies and cross-matching. *Transplantation*, 29:227-229, 1980.
 58. Rhodes CL, Goldman MH, Méndez-Picón G y cols.: Multiple specificities of B lymphocyte-reactive antibodies and their significance in renal allograft survival. *Transplant Proc*, 16:1425-1426, 1984.
 59. Phelan DL, Rodey GE, Flye MW y cols.: Positive B cell crossmatches: Specificity of the antibody and graft outcome. *Transplant Proc*, 21:687-688, 1989.
 60. Karuppan SS, Lindholm A y Möller E: Characterization and significance of donor-reactive B cell antibodies in current sera of kidney transplant patients. *Transplantation*, 49:510-515, 1990.
 61. Cross DE, Greiner R y Whittier F: Importance of the autocontrol cross-match in human renal transplantation. *Transplantation*, 21:307-310, 1976.
 62. Reekers P, Lucassen-Hermans R, Koene RAP y cols.: Autolymphocytotoxic antibodies and kidney transplantation. *Lancet*, i:1063-1064, 1977.
 63. Park MS, Terasaki PI y Bernoco D: Autoantibody against B lymphocytes. *Lancet*, ii:465-467, 1977.
 64. Lobo PI: Nature of autolymphocytotoxins present in renal hemodialysis patients. Their possible role in controlling alloantibody formation. *Transplantation*, 32:233-237, 1981.
 65. Ting A y Morris PJ: Successful transplantation with a positive T and B cell crossmatch due to autoreactive antibodies. *Tissue Antigens*, 21:219-226, 1983.
 66. Calot M, Giraud P, Cambon-Thomsen A y cols.: A crossmatch protocol allowing kidney allografts for patients with lymphocytotoxic antibodies: A single-centre study. *Transplant Proc*, 17:2482-2484, 1985.
 67. Fauchet R, Genetet B, Campion JP y cols.: Occurrence and specificity of anti-B lymphocyte antibodies in renal allograft recipients. *Transplantation*, 30:114-117, 1980.
 68. D'Apice AJF y Tait BD: Most positive B cell crossmatches are not caused by anti-HLA-DR antibodies. *Transplantation*, 30:382-383, 1980.
 69. Deierhoi MH, Ting A y Morris PJ: Successful renal transplantation despite warm B cell antibodies. *Transplantation*, 36:207-209, 1983.
 70. Ting A y Morris PJ: Reactivity of autolymphocytotoxic antibodies from dialysis patients with lymphocytes from chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Transplantation*, 25:31-33, 1978.
 71. Chapman JR, Taylor CJ, Ting A y Morris PJ: Immunoglobulin class and specificity of antibodies causing positive T cell crossmatches. Relationship to renal transplant outcome. *Transplantation*, 42:608-613, 1986.
 72. Taylor CJ, Chapman JR, Ting A y Morris PJ: Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. *Transplantation*, 48:953-958, 1989.
 73. Pirofsky B y Rosner ER: DTT test: A new method to differentiate IgM and IgG erythrocyte antibodies. *Vox Sang*, 27:480-488, 1974.
 74. Rudy T y Opelz G: Dithiothreitol treatment of crossmatch sera in highly immunized transplant recipients. *Transplant Proc*, 19:800-802, 1987.
 75. Iwaki Y, Lau M y Terasaki PI: Successful Transplants across T warm-positive crossmatches due to IgM antibodies. *Clin Transplant*, 2:81-86, 1988.
 76. Tellis VA, Matas AJ, Senitzer D y cols.: Successful transplantation after conversion of a positive crossmatch to negative by dissociation of IgM antibody. *Transplantation*, 47:127-129, 1989.
 77. Iwaki Y, Terasaki PI, Lau M y cols.: Prospective study of kidney transplantation across T warm crossmatches. *Transplant Proc*, 21:693, 1989.
 78. Alarif L, Snyder T y Light JA: Transplantation of highly sensitized patients based on crossmatches using DTT-treated sera. *Transplant Proc*, 21:742-744, 1989.
 79. Barger BO, Shroyer TW, Hudson SL y cols.: Successful renal allografts in recipients with a positive standard, DTE negative crossmatch. *Transplant Proc*, 21:746-747, 1989.
 80. Nichols C y Russ GR: Comparison of dithiothreitol (DTT) treatment and adsorption using autologous EBV-transformed lymphoblastoid cell lines for the depletion of autoreactive antibodies. *Transplant Proc*, 21:774-776, 1989.
 81. Roy R, Belles-Isles M, Paré M y cols.: The importance of serum dithiothreitol treatment in crossmatching selection of presensitized kidney transplant recipients. *Transplantation*, 50:532-534, 1990.
 82. Mc Calmon RT, Spees EK, Tardif GN y cols.: Successful kidney transplantation in the presence of IgM alloantibodies. *Clin Transplant*, 5:255-259, 1991.
 83. Laupacis A, Stiller CR, Keown PA y cols.: Renal transplantation across a previously positive crossmatch using cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc*, 15:1919-1920, 1983.
 84. Matas AJ, Nehlsen-Cannarella S, Tellis VA y cols.: Successful kidney transplantation with current-sera-negative/historical-sera-positive T cell cross-match. *Transplantation*, 37:111-112, 1984.
 85. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK y cols.: Cadaver renal transplantation ignoring peak-reactive sera in patients with markedly decreasing pretransplant sensitization. *Transplantation*, 38:119-124, 1984.

86. Fuller TC, Forbes JB y Delmonico FL: Renal transplantation with a positive historical donor crossmatch. *Transplant Proc*, 17:113-114, 1985.
87. Cardella CJ, Falk JA, Halloran P y cols.: Renal transplantation in patients with a positive crossmatch on noncurrent sera: Long-term follow-up. *Transplant Proc*, 17:626-627, 1985.
88. Rosenthal JT, Rabin B, Taylor RJ y cols.: Positive T cell crossmatch with stored recipient sera in cadaver renal transplantation. *Transplantation*, 39:310-311, 1985.
89. Goeken NE: Outcome of renal transplantation following a positive crossmatch with historical sera: The second analysis of the ASHI survey. *Transplant Proc*, 17:2443-2445, 1985.
90. Kerman RH, Flechner SM, Van Buren CT y cols.: Successful transplantation of cyclosporine-treated allograft recipients with serologically positive historical, but negative preoperative, donor crossmatches. *Transplantation*, 40:615-619, 1985.
91. Cardella CJ, Falk JA, Halloran PF y cols.: The effect of pretransplant blood transfusions in patients transplanted with a remote positive crossmatch. *Transplant Proc*, 18:674-675, 1986.
92. Falk JA, Cardella CJ, Halloran PF y cols.: Graft outcome in the multiple transplant patient with a positive donor cross-match with non-current sera. *Transplant Proc*, 19:720-721, 1987.
93. Hodge E, Novick A, Lewis R y cols.: Results of transplantation with remote-positive proximate-negative T cell antiglobulin crossmatches. *Transplant Proc*, 19:789-791, 1987.
94. Matas A, Tellis VA, Gliklich D y cols.: Transplantation with a past positive crossmatch and cyclosporine immunosuppression: A 5-year experience. *Clin Transplant*, 2:336-340, 1988.
95. Turka LA, Goguen JE y Carpenter CB y cols.: The effect of historical crossmatches and sensitization of renal allograft survival. *Transplant Proc*, 21:696-697, 1989.
96. Quinn T, Louis P, Mallis M y cols.: A past positive crossmatch does not affect allograft survival for cyclosporine-immunosuppressed primary and secondary renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 21:704, 1989.
97. Casadei D, Rial MC, Zarazaga CN y cols.: Historical positive crossmatches in renal transplantation with living donor: An analysis of thirteen cases. *Transplant Proc*, 21:745, 1989.
98. Guerin C, Pomier G, Laverne S y cols.: Renal transplantation with a current T negative but historical T and/or B positive cross-match. *Nephrol Dial Transplant*, 6:280-285, 1991.
99. Chapman JR, Ting A y Morris PJ: Analysis of 126 positive-crossmatch transplants. *Transplant Proc*, 17:2472-2473, 1985.
100. Chapman JR, Taylor CT, Ting A y cols.: The positive cross-match: Antibody class and specificity correlate with graft outcome. *Transplant Proc*, 19:725-726, 1987.
101. Ting A: Positive crossmatches. When is it safe to transplant? *Transplant Int*, 2:2-7, 1989.
102. Wetzsteon PJ, Head MA, Fletcher LA y cols.: Successful transplantation across positive crossmatches: A result of detailed pretransplant antibody analysis. *Transplant Proc*, 21:714-715, 1989.