

Evolución de la tasa de anticuerpos linfocitotóxicos en pacientes en diálisis en tratamiento con eritropoyetina

R. Pérez García, F. Anaya, MS. García de Vinuesa, F. Gómez Campderá, M. Goicoechea, M. Moreno* y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid.

*Servicio de Inmunología. Hospital Puerta de Hierro. Universidad Autónoma. Madrid

RESUMEN

Se ha realizado un estudio en pacientes en diálisis (D), con el fin de evaluar el efecto del tratamiento con eritropoyetina (EPO) sobre la tasa de anticuerpos citotóxicos (Ac CTX) contra el panel HLA (%ACP). Se incluyeron pacientes estables en D que estuvieran en lista de espera para trasplante y que iniciaron tratamiento con EPO en 1989 y 1990, por presentar necesidades transfusionales por anemia severa, secundaria a insuficiencia renal.

Se han incluido 42 pacientes, 18 varones y 24 mujeres, con una edad media de 37 años (20-58 a.); el tiempo medio en D antes de la EPO era de $7 \pm 3,8$ a. (M y DT) (2-17 a.). El 52 % eran del grupo sanguíneo O, 41 % del A, 5 % del B y el 2 % del AB. Dieciséis de los 42 pacientes habían estado trasplantados previamente al estudio y 9 hipersensibilizados, > 75 % de ACP. La media del total de transfusiones por paciente que habían recibido pre-EPO era de $18,8 \pm 18,7$. El seguimiento medio de los pacientes en este protocolo ha sido de $23,3 \pm 6,9$ meses, con un tiempo de evolución superior a 15 meses en 37 casos. Diecinueve concluyeron el estudio antes de tiempo: 16 por trasplante renal, uno por traslado a otro centro y dos por exitus.

Con el tratamiento con EPO, el número de transfusiones disminuye de una media de $2,1 \pm 0,45$ transfusiones/trimestre a 1, 0,6, 0,2 y 0,1 al primero, segundo, tercero y cuarto trimestre post-EPO, respectivamente. La tasa de Ac CTX disminuye significativamente, $p < 0,01$, en este grupo de pacientes al comparar la tendencia previa al inicio de la EPO, 12 meses, con la posterior. La ACP del $24,2 \% \pm 26,8$ en el momento inicial pasa a $8,9 \pm 18,8$, $p < 0,001$. Esta disminución es lenta y tarda en ser significativa 9 meses. Los Ac CTX de los pacientes con Tx previo disminuyen menos y sólo alcanzan significación estadística al final de su seguimiento. Partiendo de niveles significativamente más altos que los del resto, pasan del $35,4 \% \pm 25,2$ al $18,1 \% \pm 26,2$. De estos pacientes, los que presentan Ac CTX monoespecíficos parten de niveles menores y bajan significativamente; no así los bi y multiespecíficos.

Recibido: 23-VII-93.
En versión definitiva: 2-XIII-93.
Aceptado: 9-XIII-93.

Correspondencia: Dr. R. Pérez García.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

Nota: Este trabajo recibió el segundo Premio Especial Cilag Johnson and Johnson sobre Investigación en eritropoyetina, otorgado por la Sociedad Española de Nefrología. Barcelona, octubre de 1992.

Lo anterior implicó un menor número de pacientes sensibilizados en lista de espera y la posibilidad de trasplantar una proporción mayor de pacientes sensibilizados por transfusiones.

El resultado del trasplante en los 16 pacientes politransfundidos y tratados con EPO de este protocolo fue mejor que en el resto de pacientes trasplantados, 48, durante el mismo período, $p < 0,05$, al año.

Palabras clave: **Anticuerpos linfocitotóxicos. Eritropoyetina. Hiperinmunizados.**

EVOLUTION OF PANEL REACTIVE ANTI-HLA CYTOTOXIC ANTIBODIES (PRA) IN PATIENTS ON DIALYSIS (D) TREATED WITH ERYTHROPOIETIN (EPO)

SUMMARY

The aim of this study is to observe the effect of EPO and the corresponding decrease in transfusion (tr) requirements on the percentage of PRA (% PRA) in presensitized patients on D. We have studied PRA every 3 months during 3 years, in 42 patients on D and waiting for transplantation (Tx), who began treatment with EPO, 24 women and 18 men, mean age 37 (20-58) years, with a mean time on D of 7 ± 3.8 (2-17) y. Patients have received a mean of 18.7 tr. Immunisation occurred after previous Tx in 16 patients, 1 during pregnancy and only after blood tr in 25. Peak PRA was $> 75\%$ in 9 patients. Blood tr requirements with EPO treatment decreased from a mean of $0,7 \pm 1$ tr/month to 0,3, 0,2, 0 tr/m.

% PRA declined from $24.2 \pm 26.8\%$ to $8.9 \pm 18.8\%$, $p < 0.01$. This change was slow and became significant 9 months after beginning EPO therapy. Cytotoxic Antibodies (CA) induced by Tx declined less and later than CA induced by tr, from 35.4 % prior to EPO to 18.1 %. Patients with Monospecific CA began with lower CA levels than Bi and Multi-specific CA and declined significantly.

These changes have ultimately led to a decrease in the waiting time for a renal allograft in polytransfused patients and a decrease in the proportion of highly presensitized patients, PRA $> 75\%$. Sixteen out of 42 EPO patients were transplanted, these patients have a graft survival rate better than the 48 other patients transplanted during the same period, $p < 0.05$ at 1 year.

EPO treatment of anemia of patients on D reduced % PRA and increase the chance of receiving a graft. This effect is lower in highly sensitized previously transplanted patients.

Key words: **Erythropoietin. Dialysis. Cytotoxic antibodies. Kidney transplantation.**

Introducción

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis se ven expuestos repetidamente a antígenos HLA extraños, por lo que con frecuencia se sensibilizan, creando anticuerpos específicos. Los tres mecanismos a través de los cuales se sensibilizan estos pacientes son: las transfusiones, los trasplantes y los embarazos. Las transfusiones son importantes, tanto

en el inicio de la sensibilización como en su mantenimiento, sobre todo en pacientes previamente trasplantados o con gestaciones previas^{1,2}. Los pacientes en diálisis hipersensibilizados tienen dos problemas principales a la hora de trasplantarse: el primero es que sus posibilidades de trasplante son menores que las de los no sensibilizados, pues la prueba cruzada, con linfocitos del donante, con frecuencia es positiva, bien con el suero actual o con alguno de los pre-

vios. El tiempo de espera para trasplante de estos pacientes es más largo que el del resto ³, el segundo problema es que el pronóstico del trasplante es peor ³. Las transfusiones tendrían estos efectos negativos sobre el trasplante a través de la sensibilización de los pacientes a los antígenos HLA y a otros menos estandarizados. También se han referido efectos beneficiosos supuestamente a través de la inducción de anticuerpos bloqueantes o anti-idiotipo o de otros mecanismos que aumentarían la tolerancia inmunológica ^{2,4,5}. Durante la década de los años ochenta, el número de pacientes hipersensibilizados en las listas de espera para trasplante renal se incrementó, llegando a constituir uno de los problemas más importantes de los servicios de Nefrología antiguos⁶.

Con el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) en los pacientes en diálisis se logra disminuir, en la mayoría de los casos suprimir, las transfusiones; por lo que pensamos que, a través de este mecanismo o de otros a investigar, disminuiría la sensibilización o, lo que es lo mismo, el título y tasa o porcentaje de anticuerpos citotóxicos (Ac. CTX) contra el panel de células HLA (% ACP). Además, esta posible disminución de la tasa de ACP no tendría por qué ser paralela a la de los anticuerpos anti-idiotipo^{2,7}, pudiéndose crear una situación de mayor tolerancia al trasplante.

Se ha realizado un estudio en pacientes en diálisis con el fin de evaluar el efecto del tratamiento con eritropoyetina sobre la tasa de ACP en suero las posibilidades de trasplante de estos pacientes y el pronóstico de sus trasplantes.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes estables en diálisis que estuvieran en lista de espera para trasplante renal y que iniciaron tratamiento con EPO durante 1989 y 1990 por presentar necesidades transfusionales por anemia severa secundaria a insuficiencia renal.

Se han incluido 42 pacientes, 18 varones y 24 mujeres, con una edad media de 37 años, entre 20 y 58 años. El tiempo medio que llevaban en diálisis antes del inicio de la EPO era de 7 años, con una desviación típica (DT) de 3,8 años, límites entre 2 y 17 años. El 52 % eran del grupo sanguíneo O, el 41 % del A, el 5 % del B y el 2 % del AB. Dieciséis de los 42 pacientes habían estado trasplantados antes del estudio. Nueve de los pacientes estaban o habían estado hipersensibilizados, más del 75 % de % ACP. La proporción de hipersensibilizados en este grupo, 9 de 42, era mayor que la del resto de pacientes en lis-

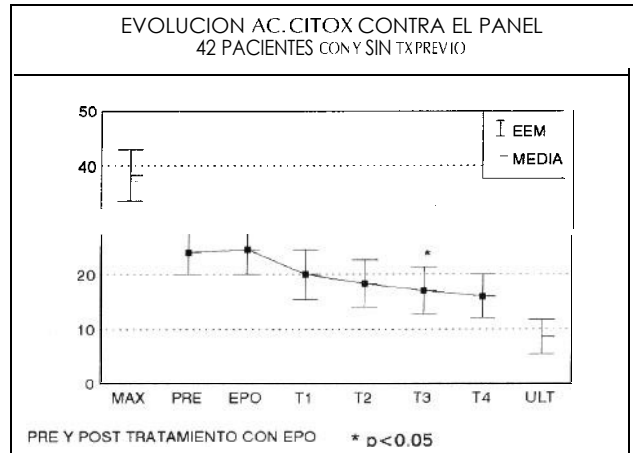


Fig. 1.-Evolución de la media ± su error típico a lo largo de la evolución en los 42 pacientes. La disminución adquiere significación estadística a partir del tercer trimestre después del inicio del tratamiento con EPO.

ta de espera para trasplante, 9 de 152, p < 0,01. En una paciente había evidencias indirectas a favor de que la producción de Ac. CTX había tenido lugar durante una gestación. La media del total de transfusiones por paciente, que habían recibido antes del inicio de la EPO, era de 18,8 ± 18,7 (X + DT) unidades de concentrados de hematíes.

El seguimiento medio en diálisis de los pacientes en este protocolo, después del inicio de la EPO, ha sido de 23,3 ± 6,9 (10-36) meses, con un tiempo de evolución superior a los 15 meses en 37 casos y más de 24 meses en 18. Diecinueve pacientes concluyeron el estudio antes de tiempo: 16 por trasplante renal, uno por traslado a otro centro y dos por exitus.

Pauta de tratamiento con eritropoyetina humana recombinante

La pauta de tratamiento con EPO se realizó de acuerdo con el protocolo de nuestra Unidad de Diálisis, cuyos aspectos más destacables son: indicación fundamental: pacientes que precisan transfusiones periódicas para mantener un hematócrito adecuado; se ha utilizado tanto la vía endovenosa como la subcutánea; el objetivo era mantener una hemoglobina de 10,5g/dl.

Determinación de anticuerpos citotóxicos anti-HLA

Cada 3 meses se obtuvo suero de los pacientes. La determinación de los anticuerpos citotóxicos circulantes se ha realizado sobre un panel de 30-50 célu-

las de fenotipo seleccionado y con la técnica de microtoxicidad estándar^{8,9}. Estas determinaciones se realizaron en el Servicio de Inmunología del Hospital Puerta de Hierro, Dr. Kreisler. Se definió como citotoxicidad significativa cuando el porcentaje de células muertas fue mayor del 5 %, y el % ACP corresponde al porcentaje de linfocitos T del panel muertos en el análisis con el suero probado no diluido. Se ha considerado <hipersensibilizado> a la presencia de más del 75 % de anticuerpos citotóxicos contra el panel.

Protocolo de inmunosupresión del trasplante

Durante la realización del estudio, 16 de los 42 pacientes incluidos recibieron un trasplante renal y durante el mismo período otros 48 pacientes fueron trasplantados, los cuales no habían recibido EPO. En esos 16 pacientes, la EPO se suprimió desde el momento del trasplante. Los trasplantes evaluados tienen un tiempo de seguimiento post-trasplante mínimo de 12 meses.

Se utilizó una tripe pauta de inmunosupresión en todos los trasplantes aquí estudiados, que consistía en: esteroides, ciclosporina A y azatioprina.

Estadística

Los resultados se expresan como la media \pm la desviación típica. Cuando se ha creído útil se aportan los límites o rango. En las poblaciones de datos se ha realizado prueba de homogeneidad de Kolmogorov-Smirnov y se ha aplicado análisis de varianza para un factor para valorar las diferencias entre distintos grupos o períodos. En ocasiones se ha utilizado la prueba de la *t* de Student para grupos pareados y en un caso de población no homogénea el test de Wilcoxon. Se ha utilizado regresión lineal por mínimos cuadrados y comparación de rectas de regresión. Como prueba para determinar asociaciones entre variables cualitativas se ha empleado χ^2 . Se ha realizado comparación de curvas de supervivencia mediante prueba de long-rank. Como soporte informático se ha utilizado el programa estadístico Rsigma (Horus Hardware R 1991).

Resultados

Con el tratamiento con EPO el número de transfusiones disminuye de una media de $2,1 \pm 0,45$ transfusiones/trimestre a 1, 0,6, 0,2, 0,1 al primero, segun-

do, tercero y cuarto trimestres, respectivamente, después del inicio de la EPO.

Los 42 pacientes tenían la siguiente distribución de tasa máxima de Ac. CTX (TMAX): Uno = 0; 16 entre 1 y 25; 12 entre 25 y 50; 4 entre 50 y 75, y 9 más de 75 %. La TMAX media era del $37,1 \pm 28,6$ % (0-97), y la tasa media en el momento de iniciar la EPO (TEPO), del $24,2 \pm 26,8$ % (0-97), que pasa a $8,9 \pm 18,8$ % (0-91), $p < 0,001$, en el tiempo controlado, $23,3 \pm 6,9$ meses de media (fig. 1). Esta disminución paulatina de la tasa de Ac. CTX adquiere significación estadística a los 9 meses del inicio del tratamiento con EPO, % ACP = $17,1 \pm 26,2$ %, $p < 0,05$.

La disminución de la tasa de Ac. CTX es más llamativa entre los 26 pacientes que no habían recibido un trasplante previo (fig. 2), pasando de TEPO = $17,3 \pm 25,8$ % a una tasa del $3,2 \pm 9,1$ % al final del seguimiento, $p < 0,001$. En los 16 pacientes con un trasplante previo, la tasa de Ac. CTX pasó de $35,4 \pm 25,2$ % a $18,1 \pm 26,2$ %, $p < 0,01$. En estos pacientes la disminución de la tasa de Ac. CTX sólo alcanzó significación estadística al final de su seguimiento, con una media de $25 \pm 6,2$ (14-33) meses.

Estos cambios también se han valorado comparando la tendencia, pendiente de las rectas de regresión, de la tasa de anticuerpos citotóxicos y número de transfusiones antes y después del inicio de la EPO. En este grupo de pacientes, la tendencia durante 12 meses antes del comienzo de la EPO varió con la posterior significativamente, $p < 0,01$.

Los pacientes sensibilizados por un trasplante previo y el caso por embarazo, que desarrollaron Ac. citotóxicos multiespecíficos, partían de una TMAX y una TEPO mayor que aquellos con Ac. CTX bi o monoespecíficos (tabla I). En estos mismos pacientes, la tasa de Ac. CTX que alcanzan los pacientes al final del seguimiento era menor en los que tenían Ac. monoespecíficos que en los que tenían Ac. biespecíficos, y éstos, a su vez, menor que los pacientes con Ac. CTX multiespecíficos (tabla I).

El índice anual de pacientes trasplantados/pacientes en lista de espera para trasplante, referido a los pacientes politransfundidos, más de 10 transfusiones, antes y después del inicio de este estudio, y por tanto del tratamiento con EPO, aumentó del 19 al 38 %, siendo esta diferencia significativa, $p < 0,01$, incluso al corregirla para el número total de trasplantes realizados en los períodos comparados. En la tabla II se recoge la evolución del número de pacientes hipersensibilizados en relación con el número total de pacientes en lista de espera para trasplante desde 1986 a 1992. Se observa cómo esta proporción aumenta discretamente desde 1986 a 1989, para disminuir desde entonces, poco en 1990 y más en 1991 y 1992. En esta tabla también se observa cómo el nú-

Tabla I. Variación de la tasa de anticuerpos citotóxicos en 17 sensibilizados, 16 en un trasplante previo y uno en una gestación con el tratamiento con EPO

Tipo de Ac. CTX	Número pacientes	TMAX	TEPO	T. final
Ac. monoespecíficos	9	40,3 ± 17,2	24 ± 14,6	3 ± 1,6
Ac. biespecíficos	4	49,3 ± 14,1	45 ± 10,1	23 ± 5,8
Ac. multiespecíficos	4	86,8 ± 13,6	72 ± 16,4	56 ± 9.912,2

TMAX = Título máximo, histórico; TEPO = Título en el momento de iniciar el tratamiento con eritropoyetina; T. final = Título al final del seguimiento.

Tabla II. Evolución de la lista de espera para trasplante entre 1986 y 1992. Relación entre pacientes hipersensibilizados y el total

	EPO						
	Año 1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
Núm. H3.....	9	10	12	14	13	9	6
% H3	4,37	4,37	7,36	8,48	7,1	4,64	2,97
Núm. AR.....	8	10	11	10	20	24	22
% AR	3,88	4,37	6,75	6,13	10,93	12,37	10,89 %
Total	206	229	163	165	183	194	202

H3 = Hipersensibilizado, más del 75 % de anticuerpos citotóxicos contra el panel en el suero actual.
 AR = Hipersensibilizado, más del 75 % de anticuerpos citotóxicos contra el panel en algún suero anterior (histórico).

mero de pacientes AR, hipersensibilizados en sueros históricos, pero no en el actual, por el contrario aumenta.

Durante el período de seguimiento, entre agosto de 1990 y agosto de 1991, 16 de los 42 pacientes recibieron un trasplante renal funcional en mayo de 1992, en todos menos en uno, que lo perdió en el seno de una infección severa por citomegalovirus, causa de su fallecimiento. Si se compara la curva de supervivencia actuarial del injerto de estos 16 paciente con la de los 48 pacientes trasplantados en nuestro Servicio durante el mismo período y que no habían recibido EPO (fig. 1), se objetiva que es mayor para los primeros en un 20 %, p < 0,05, a los 9 meses. Estos dos grupos de pacientes trasplantados tenían las siguientes características: Entre los 16 tratados con EPO había un hiperinmunizado en el momento del trasplante, que fue el paciente que falleció; otros 4 tenían una tasa de Ac. linfocitotóxicos máxima entre 50 y 75 % y 5 entre 25 y 50 %; dos eran retrasplantes. En el grupo no tratado con EPO, 2 de los 48 eran hiperinmunizados y 3 retrasplantes. No había diferencia significativa en el grado de incompatibilidad HLA entre los trasplantes de los dos grupos. El grupo con EPO era más joven, con una diferencia media de 4,3 años, respecto al otro.

Discusión

La EPO en la población en diálisis aquí estudiada es capaz de anular prácticamente las necesidades transfusionales. En relación con ello se observa una lenta disminución del % ACP, significativa a partir de los 9 meses. No hemos determinado el título de los Ac. CTX, cuya disminución debe anteceder a la desaparición de su determinación como ACP. Resultados semejantes describen Norman y cols.¹⁰ en pacientes no sensibilizados a los que se transfunden prospectivamente 5 unidades de sangre con vistas al trasplante. Todos los pacientes, salvo uno, que habían llegado a sensibilizarse redujeron su tasa de Ac. CTX al suspender las transfusiones, en ese trabajo sin mediar tratamiento con EPO. La disminución de ACP llegó a ser completa entre los 9 y 18 meses. Las transfusiones repetidas juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la sensibilización anti-HLA de estos pacientes¹¹. Como es sabido, el tratamiento con EPO permite suprimir las transfusiones en la casi totalidad de los pacientes, y probablemente a través de este mecanismo la tasa de ACP disminuye con el tiempo. Esta disminución es lenta y no sucede por igual en todos los pacientes, lo que explica que en estudios previos con un seguimiento corto, menor de

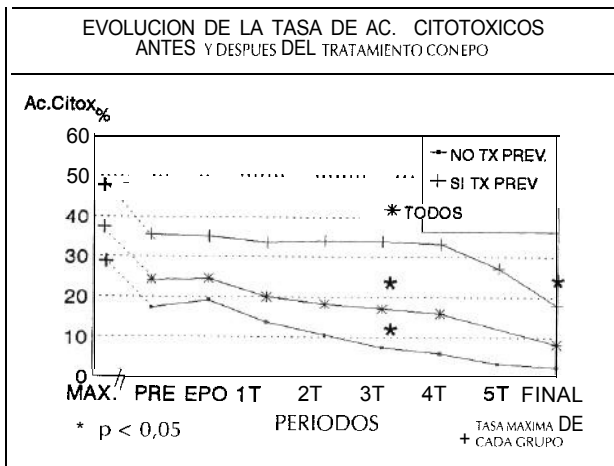


Fig. 2.-Evolución de la media de la tasa de anticuerpos citotóxicos circulantes en los 42 pacientes a lo largo del estudio. Se compara la evolución de los 26 pacientes que no habían recibido un trasplante previo con los 16 que sí lo habían recibido. En los primeros, la disminución es más marcada y precoz. A la izquierda se anota la tasa máxima histórica de cada grupo, y sucesivamente a la derecha, la previa e inicial al comienzo del tratamiento con EPO, trimestrales (T) posteriores y la realizada al final del seguimiento.

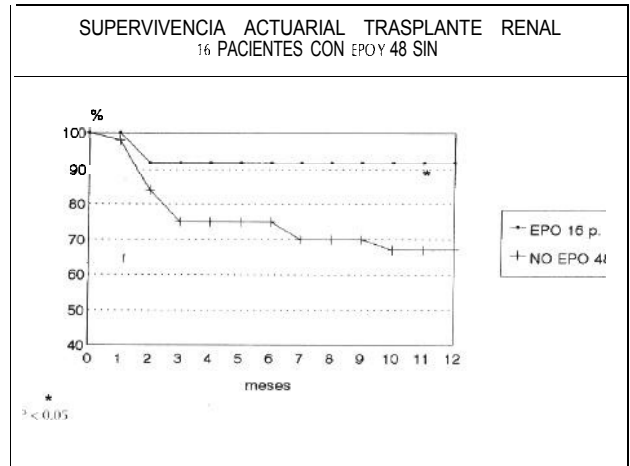


Fig. 3.-Comparación de las curvas de supervivencia del injerto, método de log-rank, correspondientes a los 76 pacientes de este estudio, transfundidos y tratados con EPO, que se trasplantaron, y la de 48 pacientes trasplantados durante el mismo período y no tratados con EPO.

un año, o con pocos pacientes, la disminución no sea siempre significativa^{12,13}. Además, el efecto es aún más lento en los pacientes sensibilizados con un trasplante renal previo y transfusiones posteriores, en los que la disminución tarda en ser valorable más de dos años. Los pacientes en los que la disminución es más lenta son aquellos con un trasplante previo y con Ac. multiespecíficos.

Esta disminución de la tasa de ACP ha influido en el número de pacientes hipersensibilizados en la lista de espera para trasplante de nuestro centro. La proporción de hipersensibilizados aumentó desde 1985 a 1989. Coincidiendo con el comienzo del uso de la EPO, a primeros de 1989, su número se ha ido reduciendo en los años posteriores. Esto puede significar que en el futuro los pacientes hipersensibilizados serán los trasplantados renales que vuelven a diálisis; su grado de sensibilización dependerá de factores inmunitarios propios del paciente y de la forma de retirada de la inmunosupresión y su relación con la nefrectomía del injerto. Después de la trasplantectomía, en la mayoría de ellos habrá que esperar un tiempo para que la tasa de ACP disminuya. En nuestro Servicio, el uso de la EPO se ha asociado con una mayor probabilidad de recibir un injerto entre los pacientes politransfundidos. Esta disminución de los pacientes más sensibilizados viene a solucionar uno de los problemas organizativos más complejos a los que actualmente se enfrentan las organizaciones de trasplante. Además, el tratamiento de los pacientes hi-

persensibilizados incluye en la actualidad técnicas complejas y costosas, como la plasmaféresis e inmunoadsorción^{14,15}, siendo preferible su prevención.

La existencia de una prueba cruzada positiva, aun con citotoxicidad baja, implica un peor pronóstico del injerto, con mayor frecuencia de rechazos, que sólo se pueden prevenir parcialmente y temporalmente con OKT3 profilácticos¹⁶. Aun con una prueba cruzada negativa, los pacientes con ACP mayor del 50 % tienen una supervivencia del injerto un 8 % menor que la de los pacientes no sensibilizados³. No todos los anticuerpos que influyen en el resultado del trasplante son anti-HLA; existirían anticuerpos contra células epiteliales¹⁷ o contra antígenos de clase II, no HLA¹⁸, que tendrían importancia en la tolerancia del trasplante. Ante estos datos, un objetivo a conseguir con los pacientes en diálisis, con vistas a un trasplante renal, es prevenir su sensibilización a antígenos extraños y, si ya se ha producido, disminuir su grado.

Desde hace años se sabe que el pronóstico del trasplante, en general peor en los hipersensibilizados, depende no sólo de la tasa % ACP, sino también del tipo de Ac. CTX. El concepto de mal pronóstico de una prueba cruzada positiva se ha ido matizando. La presencia de una prueba cruzada positiva debida a autoanticuerpos, anticuerpos anti-células B o la reactividad con sueros históricos, pero no con los actuales, según algunos autores¹⁹⁻²¹, no tendrían un efecto nocivo sobre el trasplante. Esto tiene especial importancia en el tema que nos ocupa, pues se puede dar el caso de pruebas cruzadas positivas con sueros históricos y negativas con los actuales entre los pacientes tratados con EPO, en los que disminuyen o no se

llegan a detectar los Ac. CTX y que no contraindican el trasplante.

Según Opelz y cols.²², las transfusiones habrían perdido su importancia a la hora de mejorar la supervivencia del injerto. Su efecto beneficioso se habría diluido en la mejor o más potente inmunosupresión utilizada actualmente, en la era de la ciclosporina y los Ac. monoclonales. En la reducida población trasplantada de este estudio esto no es así, pues en todos se usó ciclosporina en dosis bajas, aunque no se utilizaron Ac. monoclonales, y el resultado del trasplante fue mejor en la población tratada con EPO que en la no tratada, estando significativamente más transfundida la primera. Resultados semejantes ya han sido descritos en pacientes previamente transfundidos y tratados con EPO^{2,12,23}. Estos resultados implicarían una de dos: que los pacientes que son capaces de disminuir su grado de sensibilización serían los que tienen mejor pronóstico a la hora de trasplante, cuestión de selección, o que la tolerancia de estos pacientes se modifica, mejorando con las transfusiones. Las transfusiones son capaces de sensibilizar a los pacientes en D aun estando en tratamiento con EPO, como hemos tenido ocasión de objetivar en tres de nuestros pacientes. La falta de transfusiones implicaría inicialmente la disminución de los Ac. IgM, pero no de los IgG¹³ ni de los Ac. anti-idiotipo. A través de este efecto disociado se podría explicar la mejor tolerancia inmunológica de estos pacientes, que presentan una menor frecuencia de rechazos y una mayor supervivencia del riñón trasplantado. De todas formas, dado el reducido número de casos y el corto seguimiento, los resultados obtenidos, aunque significativos, deben valorarse con prudencia. En el futuro, probablemente, la mayoría de los pacientes se trasplantarán sin haberse transfundido, por lo que no será fácil corroborar estos resultados con estudios prospectivos.

Podríamos concluir que con el tratamiento con EPO en pacientes en diálisis disminuyen o se anulan sus necesidades transfusionales y al tiempo disminuye la tasa de anticuerpos linfocitotóxicos. Esto implica un menor número de pacientes sensibilizados en lista de espera y la posibilidad de trasplantar en mayor proporción pacientes sensibilizados por las transfusiones. El resultado del trasplante en los pacientes politransfundidos y tratados con EPO fue mejor que en los otros pacientes trasplantados en el mismo período.

Bibliografía

- Opelz G, Craver B, Mickey MR y Terasaky PI: Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 32:177-183, 1981.
- Crimm PC, Sekiya NM, Robertson BJ, Robinson BI y Ettenger RB: Recombinant human erythropoetin decreases anti-HLA sensitization and may improve renal allograft outcome: involvement of antiidiotypic antibody. *Transplant Proc* 23:407-408, 1991.
- Cecka JM y Cho L: Sensitization. En *Clinical Transplants*. Editado por Terasaky P. Los Angeles. California UCLA Tissue Typing Laboratory, pp. 365-374, 1988.
- Anaya F, Pérez García R, Jofre R, Torradabella P y Valderrábano F: Hipersensibilidad cutánea retardada en la insuficiencia renal crónica. su valor pronóstico en el trasplante renal e inducción de anergia por las transfusiones. *Nefrología* 4:103-109, 1984.
- Valderrábano F, Anaya F, Pérez García R, Jofre R y Torradabella P: Delayed-type hypersensitivity as a predictive factor for the outcome of renal transplantation. *Transpl Proc* 17:2789-2792, 1985.
- Cheigh JS, Fotino J, Stubenbord WT, Suthanthiran M, Riggio RR y Saal SD: Declining transplantability of prospective kidney transplant recipients. *JAMA* 246:135-139, 1981.
- Reed E, Hardy M, Benvenisty A, Lattes C, Brensilver J, McCabe R, Reemstma K, King DW y Suciú-Foca N: Effect of antiidiotypic antibodies to HLA on graft survival in renal allograft recipients. *N Engl J Med* 316:1450-1455, 1987.
- Kreisler JM, Moreno ME, Rementería A y Millán I: ¿Cuál es el riesgo real de sensibilizar con transfusiones? *Nefrología* 4:95-101, 1984.
- Terasaki PI y McClelland JP: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204:998-1000, 1964.
- Norman DI, Barry JM, Boehne C y Wetzsteon P: Natural history of patients who makes cytotoxic antibodies following prospective fresh blood transfusions. *Transpl Proc* 17:1041-1043, 1985.
- Deierhoi MH, Shroyer TW, Hudson SL, Barga BO, Barber WH, Curtis JJ, Julian BA y Diethelm AG: Sustained high panel reactive antibody levels in highly sensitized patients: Significance of continued transfusions. *Transpl Proc* 21:771-772, 1989.
- Braun WE, Paganini EP, Klingman L, Heyka RI, Zachary AA, Teresi G, Protiva D y Latham D: *The impact of recombinant erythropoetin (EPO) on pre-transplant recipient sensitization and transplant outcome*. (Abstract 4.01), 15 th Annual American Society for histocompatibility and immunogenetics. Toronto, 1989.
- Phelan DL, Hibbett S, Wetter L, Hanto DW y Mohanakumar T: Recombinant Erythropoietin: Does it really effect sensitization? *Transpl Proc* 23:409-410, 1991.
- Taube D: Immunoabsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 38:350-358, 1990.
- Cjörstrup P: For the Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody removal. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. *Transpl Proc* 23:392-395, 1991.
- Dafoe DC, Bromberg JS, Crossman RA, Tomaszewski IE, Zmijewski ChM, Perloff LJ, Najji A, Asplud MW, Alfrey EI, Sack M, Zellers L, Keams J y Barker CF: Renal transplantation despite a positive antiglobulin crossmatch with and without prophylactic OKT3. *Transplantation* 51:762-768, 1991.
- Harmer AW, Rigden SPA, Hartley B, Koffman CC y Welsh KI: close association of renal allograft failure and antibody directed against epithelial cells. *Transpl Proc* 23:411-412, 1991.
- Smit JA, Stark JH, Margolius L, Botha IR, Meyers AM y Myburgh JA: Preformed antibodies in predicting clinical renal graft outcome. *Transpl Proc* 23:413-414, 1991.
- Kerman RH, Kimball PM, Van Buren CT, Lewis RM, DeVera V, Baghdasarian V, Heydari A y Kahan BD: Improved renal allograft survival for AHC and DTE/AHC crossmatch-negative recipients. *Transpl Proc* 23:400-402, 1991.

R. PEREZ GARCIA y cols.

20. Schechner RS, Creenstein SM, Mallis ML, Senitzer D, Louis P y Tellis VA: Does a positive historical crossmatch affect long-term renal graft survival? *Transp Proc* 23:415-416, 1991.
21. Cuerin C, Pomier G, Fleuru H, Laverne S, Le Petit JC y Berthoux FC: Renal transplantation with positive allocrossmatch (B/T; historical/current but current) T negative *TransplProc*23:417-418, 1991.
22. Opelr C: HLA antigen sensitization: a problem in graft survival. *Transpl Proc (supl. 2)*:39-41, 1989.
23. Crimm PC, Sinci-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BI, Fine RN y Ettenger RB: Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int.* 38:12-18, 1990.