

Desensibilización y trasplante renal. Plasmaféresis-IVIG a dosis estándar en pacientes con alto riesgo inmunológico

Francisco Flores-Gama, * Guillermo Antonio Mondragón-Ramírez, * Tommaso Bochicchio-Riccardelli**

Resumen

Introducción: Los pacientes con alto riesgo inmunológico siguen siendo relegados a la cada vez más larga lista de espera de un donador inmunológicamente compatible. El objetivo de esta comunicación es informar la experiencia de un centro de trasplantes en la desensibilización de pacientes con alto riesgo inmunológico.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes sometidos a trasplante renal de noviembre de 1999 a enero de 2008, en quienes se llevó a cabo desensibilización pretrasplante renal.

Resultados: Ocho pacientes presentaron aloinmunización (pruebas cruzadas positivas o panel reactivo de anticuerpos alto, PRA > 30 %). La desensibilización se realizó mediante sesiones de plasmaféresis con recambio de 1.5 volúmenes plasmáticos, y posterior a cada una se administró una dosis estándar de inmunoglobulina intravenosa (IVIG 5 g/dosis). La inmunosupresión se inició en la primera sesión de plasmaféresis con base en un inhibidor de calcineurinas (tacrolimus); en seis pacientes se añadió mofetil micofenolato y en dos, sirolimus. En siete se obtuvieron pruebas cruzadas negativas con el donador previo al trasplante; en el octavo no se efectuaron. En dos se administró anticuerpos humanizados contra CD25 (20 mg/dosis de basiliximab). Todos los pacientes han mantenido función estable del injerto.

Conclusiones: De acuerdo con nuestra experiencia, la sobrevida del injerto renal en pacientes con alto riesgo inmunológico posterior a un adecuado protocolo de desensibilización y estrecha vigilancia postrasplante es similar a la observada en pacientes no sensibilizados, al menos durante el primer año del trasplante.

Palabras clave: Panel reactivo de anticuerpos, plasmaféresis, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales.

Summary

Background: Patients with high immunological risk have been relegated to the growing waiting list for an immunologically compatible donor. Our objective was to report the experience of a transplant center in desensitization of patients with high immunological risk.

Methods: We carried out a descriptive and retrospective study. Included were all the renal transplant patients from November 1999 to January 2008 in which we used plasmapheresis and standard dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) as desensitization.

Results: Eight patients had history of alloimmunity (positive crossmatch or high panel-reactive antibodies, PRA >30%). Desensitization was accomplished with plasmapheresis and exchange of 1.5 plasma volume. Subsequent to each session we administered a standard dose of IVIG (5 g/dose). Immunosuppression began equal to the first plasmapheresis with calcineurin inhibitor (tacrolimus) plus six patients with mycophenolate mofetil and two patients with sirolimus. In seven cases, negative crossmatches were obtained before the transplantation, except in the eighth case in whom it was not done. Two patients received human antibodies against CD25 (basiliximab, 20 mg/dose). During their evolution, all patients maintained stable graft function.

Conclusions: According to our experience, renal graft outcome in patients with high immunological risk after an adequate desensitization protocol is similar to that observed in nonsensitized patients, at least during the first year of transplantation.

Key words: Panel-reactive antibodies, plasmapheresis, monoclonal antibodies, polyclonal antibodies.

* Servicio de Cirugía de Trasplantes.

** Servicio de Nefrología.

Instituto Mexicano de Trasplantes, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Francisco Flores-Gama.

Av. Copilco 394, Col. Copilco-Universidad, Del. Coyoacán, 04360 México D. F.

Tel: (044 55) 2068 0167.

E-mail: khanscrew@hotmail.com

Recibido para publicación: 06-10-2008

Aceptado para publicación: 16-06-2009

Introducción

Los anticuerpos antiantígenos de leucocitos humanos (HLA), normalmente ausentes en la población general, pueden ser producidos durante el embarazo, en respuesta a transfusiones o trasplante de un aloinjerto; dicho proceso de producción se denomina sensibilización.¹⁻³

En 1924, Emile Holman observó en niños con quemaduras extensas que al colocar injertos de piel, éstos eran rechazados con mayor rapidez cuando dicho procedimiento se realizaba por

segunda ocasión, lo que indicaba sensibilización específica a algunas proteínas del donador.⁴

A pesar del aumento cada año en el número de trasplantes de donador vivo, muchos receptores potenciales ya con un donador vivo son relegados a la cada vez más larga lista de espera de donador cadavérico, debido a la presencia de anticuerpos preformados antiHLA por embarazos, transfusiones o trasplantes previos; 14 % de este grupo se encuentra altamente sensibilizado (panel reactivo de anticuerpos [PRA] > 80).^{4,5}

Los avances en el desarrollo de técnicas de tipificación HLA, pruebas cruzadas y búsqueda de anticuerpos preformados, han permitido identificar pacientes con alto riesgo inmunológico y el desarrollo de protocolos de remoción de anticuerpos o desensibilización en receptores de un donador vivo o cadavérico en quien existen pruebas cruzadas positivas. El objetivo de dichos protocolos es lograr pruebas cruzadas negativas el día del trasplante o conseguir un nivel de anticuerpos que no predispongan a rechazo hiperagudo del injerto y pérdida temprana de éste.⁶⁻⁸

Existen dos protocolos de desensibilización aceptados: en uno se administran dosis altas (2 g/kg) de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y es utilizado desde 1990; en el otro se realiza plasmaféresis aplicando posteriormente IVIG a dosis bajas (100 mg/kg). Solo una investigación ha comparado directamente estos dos protocolos de desensibilización; en ella se favoreció la plasmaféresis y dosis bajas de IVIG, sin embargo, tiene limitaciones significativas debido a la falta de homogeneidad de los grupos.⁹⁻¹⁵

La producción de inmunoglobulinas en un paciente en protocolo de desensibilización con administración de inmunosupresores es constante, con un equilibrio entre el espacio extravascular-intravascular de aproximadamente 1 a 2 % por hora; debido a lo anterior existen guías que correlacionan el nivel de anticuerpos con el número de procedimientos a realizar, siendo necesarias por lo menos cinco sesiones de plasmaféresis para lograr remover 90 % de la carga humoral. A pesar de estos datos, cada programa de trasplante determina, conforme la evaluación inmunológica del paciente, el protocolo de desensibilización a seguir.¹⁶⁻¹⁸

Nuestro estudio tiene por objetivo informar la experiencia desde noviembre de 1999 en el Instituto Mexicano de Trasplantes con el empleo de un protocolo de desensibilización en pacientes con alto riesgo inmunológico sometidos a trasplante renal.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes en quienes de noviembre de 1999 a enero de 2008 se llevó a cabo protocolo de desensibilización debido a pruebas cruzadas positivas con un donador vivo o cadavérico, o bien un PRA > 30 %.¹⁹

Se registró historia de eventos de sensibilización como embarazos, trasplante previo, transfusiones e injerto previo. Se realizaron pruebas cruzadas por citotoxicidad con antiinmunoglobulina humana, determinando títulos de anticuerpos, así como PRA para HLA-I y HLA-II por medio de análisis fluorométrico de perlas recubiertas con antígenos HLA purificados.

Se llevaron a cabo sesiones de plasmaféresis con recambio de 1.5 volúmenes plasmáticos por tratamiento, dicho volumen fue reemplazado con solución de albúmina a 3.5 %; las sesiones se realizaron en días alternos.²⁰ Posterior a cada sesión de plasmaféresis se administró IVIG a una dosis estándar de 5 g por cada aplicación. Se inició la inmunosupresión al momento de la primera sesión de plasmaféresis con 0.15 mg/kg/día de tacrolimus más 2 g/día de mofetil micofenolato dividido en dos dosis, o bien 1 mg/día de sirolimus.

Una vez conseguidas pruebas cruzadas negativas se realizó el trasplante en un lapso no mayor a 24 horas. Doce horas antes del trasplante se administró 1 g de metilprednisolona.

A las 24 horas del trasplante se administraron 200 mg de prednisona, disminuyendo la dosis paulatinamente hasta 30 mg, que se mantuvo durante un mes y posteriormente se disminuyó hasta 15 mg, manteniendo esta dosis durante el primer año.

El seguimiento incluyó vigilancia de la función renal, supervida del injerto, episodios de rechazo, cambio de medicamentos y eventos adversos (figura 1).

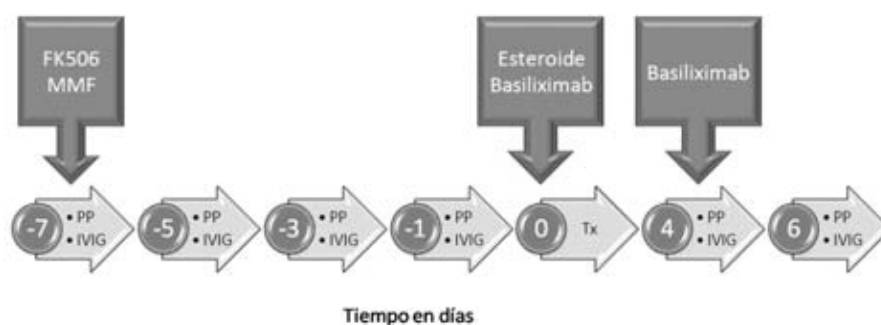


Figura 1. Relación temporal en el protocolo de desensibilización. FK506/MMF = tacrolimus/micofenolato de mofetil, PP = plasmaféresis, IVIG = inmunoglobulina intravenosa, Tx = trasplante renal.

Resultados

De noviembre de 1999 a enero de 2008 se realizaron 533 trasplantes renales en el Instituto Mexicano de Trasplantes, ocho en pacientes con datos de sensibilización, 1.5 % del total de pacientes trasplantados. La edad promedio de los pacientes fue de 41 ± 12 años; tres eran mujeres con antecedente de embarazo previo. Todos recibieron transfusiones, en promedio cinco paquetes globulares/paciente; en promedio, el último paquete globular fue administrado cuatro años antes del trasplante. Dos sujetos tuvieron antecedente de trasplante previo y uno había recibido dos trasplantes con anterioridad; los tres habían sido sometidos a nefrectomía del injerto previo al trasplante actual (cuadro I).

En todos los casos existió compatibilidad a grupo sanguíneo: donador O+ y receptor O+. Seis donadores fueron familiares en primer grado, mientras que en uno fue donador cadavérico y en otro, donador emocionalmente relacionado. Siete pacientes tuvieron pruebas cruzadas positivas con un título promedio de 1:4; cuatro presentaron PRA ≥ 30 , uno de los últimos tuvo pruebas cruzadas negativas.

En seis pacientes se realizaron cuatro sesiones de plasmaféresis pretrasplante y en uno de éstos, una sesión postrasplante; en uno se realizaron únicamente dos sesiones pretrasplante, mientras que otro fue sometido a una sesión pretrasplante y dos postrasplante. En ninguno se presentaron complicaciones relacionadas con la plasmaféresis. En los pacientes con pruebas cruzadas positivas, excepto en el paciente que recibió un injerto de donador cadavérico, se realizó un control hasta culminar las sesiones, logrando negativizarlas previo al trasplante.

La inmunosupresión de inducción fue a base de tacrolimus y micofenolato de mofetil en cuatro pacientes; en dos fue a base de tacrolimus y sirolimus, cambiando sirolimus por micofenolato de mofetil al tercer día del trasplante renal. En dos pacientes con PRA alto se administraron 20 mg de basiliximab el día cero y el cuarto; estos pacientes fueron quienes recibieron menor número de sesiones de plasmaféresis/IVIG a dosis estándar.

Tres pacientes presentaron intolerancia al micofenolato de mofetil, por lo que en dos se cambió a azatioprina (2 mg/kg/día) y en otro a ácido micofenólico con capa entérica (Myfortic, 720 mg cada 12 horas).

La creatinina promedio al momento de egreso fue de 1.6 y solo un paciente presentó retraso en la función del injerto, por lo que se tomó biopsia de injerto a cielo abierto, encontrando rechazo humoral con C4d positivo y necrosis tubular aguda leve, realizando una sesión de plasmaféresis en el posoperatorio.

Un paciente presentó pancreatitis secundaria a la administración de azatioprina y otro un evento vascular cerebral al momento de egreso, resueltos con manejo médico; no hubo secuelas.

Con un seguimiento promedio de 13 meses, la creatinina al momento de este informe fue de 1.0 ± 0.2 por paciente. La paciente con mayor tiempo de seguimiento fue sometida a biopsia del injerto a los 20 meses del trasplante, debido a eritrocituria

glomerular, encontrando únicamente fibrosis grado I. En todos los demás no se ha realizado biopsia por protocolo o por sospecha de disfunción de injerto durante el seguimiento.

Discusión

Diversos factores de riesgo han sido informados para el desarrollo de sensibilización, sin embargo, en 2005 Pour-Reza-Gholi y colaboradores al evaluar en 98 pacientes candidatos a trasplante renal la posibilidad de tener un PRA alto debido a algún factor de riesgo, encontraron que el nivel del PRA no es predictor de la exposición a tal factor de riesgo, excepto en los pacientes menores de 50 años o con antecedente de trasplante previo.³ En nuestro estudio, los ocho pacientes evaluados tenían antecedente de más de una transfusión y eran menores de 60 años; seis contaban con una determinación de PRA cuyo valor no fue directamente proporcional al número de transfusiones y número de trasplantes, mientras que de los cuatro pacientes con PRA mayor a 30, dos eran mujeres con al menos un embarazo previo. Cabe mencionar que un paciente con PRA alto tuvo antecedente de dos trasplantes previos y múltiples pruebas cruzadas positivas, tanto con donadores vivos como cadavéricos, además de haber sido sometido a desensibilización con plasmaféresis e IVIG a dosis estándar sin lograr negativizar las pruebas cruzadas tres años antes del presente trasplante, en el cual las pruebas cruzadas iniciales fueron positivas con su donador cadavérico y presentó además PRA para HLA-I de 73 %.

Mientras que nuestro estudio muestra que la respuesta humoral no es homogénea, en 2006 Poggio y colaboradores observaron que solo 5 % de los pacientes con PRA positivo tenía a su vez un panel de células T reactivas positivo, y que la alorreactividad de las células B no necesariamente indica sensibilización de las células T. Los resultados de Poggio y colaboradores muestran, además, que el panel positivo de células T reactivas se presentaba con mayor frecuencia en menores a 55 años y en afroamericanos, en tanto que el PRA positivo en mujeres sin importar la edad o raza.²¹⁻²³

En nuestro estudio, seis pacientes con títulos de anticuerpos $\leq 1:8$ fueron sometidos a cuatro sesiones de plasmaféresis pretrasplante, logrando negativizar las pruebas cruzadas en todos. Gloor y colaboradores, en 12 pacientes con pruebas cruzadas positivas informaron la negativización de las mismas previa al trasplante mediante el empleo de plasmaféresis e IVIG a dosis baja como protocolo de desensibilización, sin embargo, ocho pacientes presentaron niveles bajos de aloanticuerpos donador-específico después de cuatro meses de la desensibilización, mientras que las pruebas cruzadas permanecieron negativas, sin que ello se correlacionara con el desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos de manera temprana.¹⁸

Entre 1.6 y 60 % de los receptores de un aloinjerto pueden desarrollar *de novo* anticuerpos donador-específico antiHLA,

Cuadro I. Características generales de los pacientes desensibilizados

Edad (sexo)	Antecedentes	Título en pruebas cruzadas	PRA-I PRA-II	Plasmaféresis (peso)	Inmuno-supresión/ Inducción	Cambios inmuno-supresión	Creatinina al egreso (mg/dl)	Tiempo de seguimiento (meses)	Última creatinina (mg/dl)
57 (femenino)	Hepatitis C 2 transfusiones Gesta 7	1.8	—	4 pre (88 kg)	Tac, MMF	—	1.5	28	1.4
38 (femenino)	LES 2 transfusiones TR 1996 Gesta 1	1.1	0 % 54 %	4 pre/1 pos (56 kg)	Tac, MMF	—	5.2	18	1.5
55 (femenino)	4 transfusiones Gesta 4	Negativa	98 % 97 %	2 pre (58.5 kg)	Tac, MMF Basiliximab	MMF → AZA	1.1	17	0.9
33 (masculino)	7 transfusiones	1.8	30 % 11 %	4 pre (68.5k)	Tac, Rapa	Rapa → MMF	1.2	12	1
19 (masculino)	4 transfusiones TR 2006	1.8	17 % 0 %	4 pre (68.2 kg)	Tac, Rapa	Rapa → MMF	1.6	12	1
50 (masculino)	10 transfusiones	1.4	0 % 0 %	4 pre (65 kg)	Tac, MMF	MMF → AZA	1.1	10	1
45 (masculino)	Cistinosis Hepatitis C, 10 transfusiones, TR 1997, TR 1986 PP + IVIG en 2004	1.1	73 % 23 %	1 pre/2 pos (43 kg)	Tac, MMF Basiliximab	—	0.9	9	0.9
37 (masculino)	3 transfusiones	1.1	—	4 pre (68 kg)	Tac, MMF	MMF → Myfortic	0.9	1	0.9

LES = lupus eritematoso sistémico, TR = trasplante renal, PP + IVIG = plasmaféresis + inmunoglobulina intravenosa, PRA = panel-reactivo de anticuerpos, Tac = tacrolimus, MMF = micofenolato de mofetil, Rapa = sirolimus, AZA = azatioprina.

anticuerpos no-donador-específico antiHLA, o bien anticuerpos donador-específico no-HLA, de ellos 95 % de los pacientes con aloanticuerpos presenta C4d positivo en las biopsias de injerto. En algunos informes, la presencia de dichos anticuerpos *de novo* ha incrementado el riesgo de rechazo agudo y crónico, disminuyendo así la sobrevida del injerto, sin embargo, la incidencia de una respuesta aloimmune humoral pura después de un trasplante renal no ha sido determinada con exactitud, así como tampoco su trascendencia clínica.²⁴⁻²⁹

Stegall y colaboradores compararon la administración de IVIG a dosis alta con la realización de plasmaféresis/IVIG a dosis baja, tras lo que concluyeron que la combinación plasmaféresis/IVIG a dosis baja es mejor en pacientes sensibilizados, al negativizar las pruebas cruzadas previo al trasplante y obtener menor número de episodios de rechazo; sin embargo, no realizaron pruebas *in vitro* de efectividad de IVIG a dosis altas y al grupo con IVIG a dosis alta no le administraron rituximab como al grupo con plasmaféresis/IVIG a dosis baja; por ello, a pesar del ser el único estudio comparativo en relación a los protocolos de desensibilización, los resultados deben ser tomados con reserva.¹²

Utilizamos como inmunosupresión de inducción tacrolimus/micofenolato de mofetil (6/8 pacientes) o bien tacrolimus/sirolimus (2/8 pacientes), combinaciones que de acuerdo con diversos estudios, entre ellos los realizados por Wong y colaboradores y Pascual y colaboradores, pueden suprimir efectivamente a corto y largo plazo la producción de anticuerpos antidonador en receptores con disfunción del injerto mediada por aloanticuerpos de manera temprana o tardía; así como disminuir el nivel del PRA hasta 20 % con uso exclusivo de micofenolato de mofetil a dosis de 500 mg/m²/día.³⁰⁻³³

Tres de nuestros pacientes tenían como antecedente trasplante previo, uno de ellos dos trasplantes, y en todos los casos se realizó nefrectomía del injerto previo al trasplante actual, debido a que los anticuerpos donador específico antiHLA hasta en 70.6 % de los casos están ligados a la presencia del injerto y pueden persistir en 73.6 % de las muestras séricas posterior a la nefrectomía, de acuerdo con lo informado por Martin y colaboradores al evaluar a 20 pacientes con nefrectomía del injerto, basados en la hipótesis que considera la exéresis del injerto necesaria para eliminar el estímulo del desarrollo de anticuerpos donador específico.³⁴⁻³⁶

Nuestros pacientes recibieron una dosis estándar de IVIG (5 g) posterior a cada sesión de plasmaféresis, y si bien dicha dosis es inferior a la "dosis baja" recomendada de 100 mg/kg, respondieron de manera satisfactoria a esta medida y a las sesiones de plasmaféresis, tomando en consideración que los informes actuales mencionan un número mayor de sesiones pre y postrasplante; incluso los pacientes con PRA muy alto han tenido una evolución clínica similar a nuestros pacientes no sensibilizados.^{31,32}

Presentamos un paciente con antecedente de trasplante previo, dos transfusiones, una gesta y pruebas cruzadas positivas con título bajo, que a pesar de lograr negativizar las pruebas

cruzadas previo al trasplante presentó un episodio de rechazo agudo mediado por anticuerpos, mejorando la función del injerto posterior a una sesión de plasmaféresis/IVIG a dosis estándar al sexto día postrasplante, con una función del injerto estable a los 18 meses de seguimiento. Lo anterior representa una incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos de 12.5 % en nuestra serie. En protocolos con plasmaféresis/IVIG a dosis baja, la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos varía entre 14 a 27 %, sin embargo, la mayoría de dichos episodios de rechazo remite con el reinicio de plasmaféresis/IVIG a dosis baja, como en nuestra paciente.^{11,19}

En la década de 1960, la presencia de una prueba cruzada positiva ante linfocitos de un donador era una contraindicación absoluta para trasplante renal, sin embargo, el empleo de protocolos de desensibilización cambió tal criterio al disminuir la respuesta humoral, celular y la incidencia de rechazos. Al evaluar los protocolos de desensibilización parece existir adecuada respuesta con dosis inferiores a las recomendadas, apelando al fenómeno de acomodación, a pesar de ello puede existir un retraso entre la detección de aloanticuerpos séricos y el daño o falla del injerto.

En tanto la relación entre el desarrollo de anticuerpos donador específico y el grado de daño del injerto aún no sea dilucidada por completo, la evaluación estrecha de este tipo de pacientes con el empleo selectivo de biopsias de injerto se muestra como la pauta a seguir.

Conclusiones

El grupo de pacientes sensibilizados en espera de un injerto renal está aumentando en los últimos años, como lo observamos en nuestro estudio, donde cinco de los ocho pacientes fueron trasplantados entre 2007 y 2008.

De acuerdo con nuestra experiencia, los factores de riesgo para sensibilización (pruebas cruzadas positivas o PRA alto) no deben ser considerados una contraindicación para realizar un trasplante renal.

Además de la desensibilización a base de plasmaféresis/IVIG a dosis estándar, la inmunosupresión de inducción y sobre todo una minuciosa vigilancia durante la evolución, determinan el buen pronóstico de estos pacientes al menos durante el primer año del trasplante.

El refinamiento de los protocolos de desensibilización y el entendimiento del fenómeno de acomodación y microquimerismo, permitirá a cada vez más centros de trasplante renal ofrecer una opción a este grupo creciente de pacientes.

Referencias

1. Andree H, Nickel P, Nasiadko C, Hammer M, Schönemann C, Pruss A, et al. Identification of dialysis patients with panel-reactive memory T cells

- before kidney transplantation using an allogeneic cell bank. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:573-580.
2. Díaz I, Sánchez P, Alonso C, Valdés F. Immunological profile of patients awaiting a renal transplant. *Clin Transpl* 2004;18:529-535.
 3. Pour-Reza-Gholi F, Daneshvar S, Nafar M, Firouzan A, Farrokhi F, Einollahi B. Potential risk factors for hypersensitization reflected by panel-reactive antibodies in dialysis patients. *Transplant Proc* 2005;37:2936-2938.
 4. Sayegh M, Carpenter C. Transplantation 50 years later. Progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 2004;351:26.
 5. Centro Nacional de Trasplantes, Secretaría de Salud México. Estadísticas. Disponible en http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
 6. Süsal C, Opelz G. Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against HLA class II but not HLA class I. *Hum Immunol* 2004;65:810-816.
 7. López-Hoyos M, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz J, Arias M. Effect of delayed graft function in hypersensitized kidney transplant recipients. *Hum Immunol* 2005;66:371-377.
 8. Montgomery R, Hardy M, Jordan S, Racusen L, Ratner LI, Tyan D, et al. Consensus opinion from the Antibody Working Group on the Diagnosis, Reporting, and Risk Assessment for Antibody-Mediated Rejection and Desensitization Protocols. *Transplantation* 2004;78:181-185.
 9. Mahmoud K, Sobh M, El-Shenawy F, Isamil A, El-Magd M, Hassan N, et al. Can intravenous immunoglobulin and simvastatin solve the problem of sensitization in renal transplant candidates? *Int Urol Nephrol* 2007;39:979-981.
 10. Peraldi M, Kodzo A, Haymann JP, Flahaut A, Marlin C, Rondeau E, et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996;62:1670-1673.
 11. Sonnenday C, Ratner L, Zachary A, Burdick J, Samaniego M, Kraus E, et al. Preemptive therapy with plasmapheresis/intravenous immunoglobulin allows successful live donor renal transplantation in patients with a positive cross-match. *Transplant Proc* 2002;34:1614-1616.
 12. Stegall M, Gloor J, Winters J, Moored S, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transpl* 2006;6:346-351.
 13. Colovai A, Vasilescu ER. Intravenous immunoglobulin treatment in transplantation and autoimmune diseases. *Hum Immunol* 2005;66:333.
 14. Jordan S, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng M, Puliyaanda D, Kamil E, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003;76:631-636.
 15. Wang D, Chen J, Wu Z, Yang S, Wu G, Wang H, et al. One year results of preoperative single bolus ATG-fresenius induction therapy in sensitized renal transplant recipients. *Transpl Proc* 2007;39:69-72.
 16. Montgomery RA, Zachary A. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 2004;8:535-542.
 17. Zachary A, Montgomery R, Leffell M. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Hum Immunol* 2005;66:364-370.
 18. Gloor J, DeGoey S, Ploeger N, Gebel H, Bray R, Breannan-Moore S, et al. Desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:221-227.
 19. Gloor J, DeGoey S, Pineda A, Moore AB, Prieto M, Nyberg S, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1017-1023.
 20. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen J, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med* 1997;23:342-344.
 21. Poggio E, Clemente M, Hricik D, Heeger P. Panel of reactive T cells as a measurement of primed cellular alloimmunity in kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:564-572.
 22. Lieber S, Pérez F, Tabossi M, Persoli L, Marques S, Mazzali M, et al. Effect of panel-reactive antibody in predicting crossmatch selection of cadaveric kidney recipients. *Transpl Proc* 2007;39:429-431.
 23. Schweitzer E, Wilson J, Fernández-Vina M, Fox M, Gutiérrez M, Wiland A, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1530-1536.
 24. Akalin E, Pascual M. Sensitization after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:433-440.
 25. Bartel G, Wahrmann M, Exner M, Regele H, Schillinger M, Horl W, et al. Determinants of the complement-fixing ability of recipient presensitization against HLA antigens. *Transplantation* 2007;83:727-733.
 26. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui S, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins. *Am J Transpl* 2002;2:758-760.
 27. Panigrahi R, Deka D, Bhowmik S, Tiwari N, Mehra N. Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation. *Transpl Proc* 2004;36:1336-1339.
 28. Urria J, De la Torre M, Alcazar R, Peces R, Ferreras I, García-Chico P. Viable in vitro inhibition of HLA-specific alloantibody-mediated cytotoxicity by intravenous human immunoglobulin. *Transpl Proc* 1998;30:4177-4179.
 29. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007;357:1293-1300.
 30. Akalin E, Bromberghuman J. Intravenous immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match-positive kidney transplant recipients. *Immunology* 2005;66:359-363.
 31. Bray R, Nolen J, Larsen C, Pearson T, Newell K, Kokko K, et al. Transplanting the highly sensitized patient: the Emory algorithm. *Am J Transplant* 2006;6:2307-2315.
 32. Pascual M, Saidman S, Tolckoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Duan JM, et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-1464.
 33. Wong L, Laberge R, Harvey E, Filler G. Preventing sensitization with mycophenolate mofetil in a pediatric kidney recipient. *Pediatr Transplant* 2006;10:367-370.
 34. Martin L, Guignier F, Mousson C, Rageot D, Justrabo E, Rifle G. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2003;76:395-400.
 35. Adeyi OA, Girmita AL, Howe J, Marrari M, Awadalla Y, Askar M, et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005;14:53-62.
 36. Inman B, Halloran B, Melk A, Ramassar V, Halloran P. Microchimerism in sensitized renal patients. *Transplantation* 1999;67:1381-1383.