



## ARTÍCULO ESPECIAL

# El paciente altamente sensibilizado.

## Alternativas terapéuticas para el trasplante renal

Eduardo Mancilla-Urrea\*

\* Departamentos de Nefrología y Cirugía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

**The highly sensitized patient therapeutic alternatives for kidney transplantation**

**ABSTRACT**

*Patients become sensitized after exposure to non-self human leukocyte antigen (HLA) during pregnancy, blood transfusion, and organ transplantation. Performing transplantation in highly sensitized receptors represents a challenge for transplant programs, organ allocation organizations and usually patients are forced to stay on transplant waiting lists for many years and ultimately may never find a donor. There are various approaches that can be adopted in order to transplant these patients such as plasmapheresis, immunoabsorption, intravenous immune globulin, anti-timocytic agents, monoclonal antibodies (anti CD-20) and splenectomy with similar results as obtained in non highly sensitized patients with the increased risk of severe and recurrent rejection which may carry implications for long-term graft outcomes. Thus a positive crossmatch test is not necessarily an absolute contraindication and allows access for transplantation.*

**Key words.** Renal transplant. Highly sensitized patients.

**RESUMEN**

El paciente candidato a trasplante renal puede sensibilizarse hacia su donador cuando se expone a antígenos humanos leucocitarios (HLA) no propios principalmente durante las siguientes circunstancias: embarazo, transfusiones sanguíneas y trasplante previo. La realización de trasplantes en este tipo de pacientes representa un reto para el grupo médico y comités encargados de asignar los órganos, por lo que generalmente este tipo de pacientes permanecen en listas de espera por años e incluso pueden nunca ser trasplantados. Múltiples procedimientos terapéuticos han sido desarrollados con la finalidad de permitir la realización del trasplante en estos pacientes, siendo los principales: plasmaférésis, inmunoadsorción, inmunoglobulina intravenosa, agentes antitimocíticos, anticuerpos monoclonales (antiCD20) y esplenectomía. Estos procedimientos terapéuticos han permitido a ciertos grupos de trasplante obtener resultados similares a los observados en pacientes trasplantados no sensibilizados aunque el riesgo para rechazo severo o recurrente sigue siendo mayor, lo cual puede tener implicaciones negativas en la sobrevida a largo plazo. De lo anteriormente expuesto se concluye que una prueba cruzada positiva no necesariamente es una contraindicación absoluta para la realización de un trasplante.

**Palabras clave.** Trasplante renal. Paciente altamente sensibilizado.

**INTRODUCCIÓN**

Al desarrollo de anticuerpos por parte del receptor contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donador se le llama sensibilización y hasta hace poco tiempo era una contraindicación absoluta para el trasplante. En las distintas listas de espera para donador cadáverico, los pacientes sensibilizados reciben su injerto en un tiempo considerablemente mayor que aquellos pacientes no sensibilizados, permane-

ciendo incluso años debido a pruebas cruzadas positivas con los distintos donadores. Asimismo, una gran cantidad de potenciales receptores, aun teniendo un donante vivo tampoco pueden ser trasplantados por la misma razón.

Los pacientes desarrollan dicha sensibilización después de exponerse a antígenos HLA no propios principalmente por tres razones: embarazo, transfusiones sanguíneas y trasplantes previos. Posteriormente a la introducción de eritropoyetina para el tra-

tamiento de anemia en pacientes con insuficiencia renal el uso de transfusiones sanguíneas es cada vez menor y cuando éstas son necesarias, las unidades de sangre depletadas de leucocitos y/o la utilización de filtros leucocitarios han disminuido la sensibilización por esta causa. En el Reino Unido<sup>1,2</sup> 20% de pacientes en listas de espera para recibir su primer injerto están sensibilizados, al igual que 77% de pacientes en espera de un retrasplante, de ellos 30% se encuentran altamente sensibilizados (pacientes con anticuerpos reactivos HLA específicos > 85% en el panel linfocitario). De los 8,079 trasplantes renales realizados en Estados Unidos durante el año 2000, sólo 232 (2.8%) tuvieron un panel de anticuerpos reactivo (PRA) mayor a 80%.<sup>3,4</sup> Las tasas de donador vivo para pacientes altamente sensibilizados han disminuido a más del 50% desde 1988 debido al riesgo elevado de presentar episodios de rechazo agudo y por consiguiente, tener una menor sobrevida del injerto.<sup>4</sup>

Desde hace tiempo es sabido que los receptores de injertos renales con anticuerpos reactivos preformados contra los linfocitos del donador, se encuentran en alto riesgo de rechazo hiperagudo o acelerado como se demostró en los estudios iniciales de Patel y Terasaki.<sup>5</sup>

El grado de sensibilización ha sido tradicionalmente definido con base en el PRA que es una prueba de citotoxicidad dependiente de complemento. Recientemente, las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas y la citometría de flujo usando moléculas purificadas de HLA han mejorado en forma importante la sensibilidad y especificidad en la detección y definición de anticuerpos.<sup>6,7</sup> Actualmente es aceptado que el PRA es de valor limitado, ya que depende de los fenotipos del HLA utilizados en particular para constituir el panel linfocitario.<sup>8-10</sup> De lo anterior se deduce que la información más importante a obtener en las pruebas de detección para anticuerpos es la especificidad de los mismos contra el HLA del donador. El objetivo principal de las terapias para desensibilización en el pretrasplante es eliminar dichos anticuerpos con la finalidad de llevar a cabo el trasplante sin riesgo de rechazo.

Recientemente un grupo de expertos publicó un consenso<sup>11</sup> con el objetivo de evaluar el diagnóstico, riesgo y reporte de resultados aplicable a los distintos protocolos de desensibilización.

Los protocolos de tratamiento para los pacientes altamente sensibilizados son variados y con resultados distintos, siendo los principales:

1. Inmunoglobulina intravenosa humana (IVIG) a dosis altas.

2. IVIG o inmunoglobulina hiperinmune para citomegalovirus (CMV Ig) + plasmaférésis (PF) o inmunoadsorción (IA).
3. El inciso anterior + PF/IA + anticuerpo anti-CD20 (rituximab) con o sin esplenectomía.
4. IVIG + timoglobulina (TG)/globulina antitimocítica (ATG).

#### INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA (IVIG) A DOSIS ALTAS

Debido a su potente efecto inmunomodulador, la IVIG ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias autoinmunes.<sup>12</sup> Múltiples estudios han demostrado la utilidad de administrar IVIG a dosis altas en el pretrasplante inmediato a pacientes altamente sensibilizados, ya que disminuyen los siguientes factores: alo-sensibilización, daño por isquemia reperfusión y episodios de rechazo agudo, todo lo anterior resultando en una mejor sobrevida del injerto a largo plazo.<sup>13-19</sup> Otros investigadores han descrito que el tratamiento con IVIG puede disminuir el número de anticuerpos anti-HLA e incluso ser útil para el tratamiento de rechazo agudo en el injerto.<sup>20-23</sup>

De los datos anteriores se concluye que el tratamiento con IVIG previo al trasplante es útil para prevenir eventos aloinmunitantes durante el periodo postrasplante, así como en la disminución o incluso eliminación del riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes altamente sensibilizados.

El grupo de investigadores a cargo del doctor Stanley Jordan ha utilizado esta modalidad de tratamiento con buenos resultados y probablemente sean quienes han acumulado la mayor experiencia. Dicho grupo utiliza una prueba *in vitro* llamada IVIG-CMX (prueba cruzada con IVIG) para tratar de predecir qué pacientes se verán más beneficiados utilizando la terapia con IVIG *in vivo*. Asimismo, establecen la hipótesis de que un tratamiento a base de IVIG a dosis de 2.0 g/kg de peso corporal (dosis altas) inmediatamente antes del trasplante puede disminuir o incluso eliminar la positividad de las pruebas cruzadas y así permitir un trasplante exitoso. En un estudio reciente,<sup>24</sup> se incluyeron 45 pacientes altamente sensibilizados de los cuales 28 contaban con donador vivo, pero pruebas cruzadas positivas y 17 en lista de espera; dos para corazón y 15 para riñón, los cuales habían permanecido más de cinco años en diálisis debido a repetidas pruebas cruzadas positivas con los probables donadores.

En los pacientes con donante vivo, la IVIG fue incubada *in vitro* con suero del receptor y linfocitos del

probable donador para determinar si se producía una inhibición o reducción en la citotoxicidad de anticuerpos del receptor hacia células del donador.<sup>17,20</sup> Cuando se observó una inhibición favorable, el receptor recibió IVIG a dosis única (2 g/kg, llegando a una dosis máxima de 140 g). Dicha administración fue durante la diálisis y en un tiempo de cuatro horas para prevenir efectos adversos serios. Al repetir la prueba de IVIG-CMX posterior a la infusión con IVIG y obtener un resultado negativo o aceptable, el trasplante se realizó dentro de las 24-72 horas siguientes. Todos los pacientes recibieron una dosis adicional de IVIG (2 g/kg) al mes posterior al trasplante.

Para los pacientes altamente sensibilizados en lista de espera, se realizó la prueba IVIG-PRA que consistió en cuantificar la capacidad de la IVIG en inhibir los anticuerpos citotóxicos del paciente hacia múltiples individuos y por tanto contra antígenos HLA variados. Si la inhibición *in vitro* ocurría, se administraba IVIG mensualmente por cuatro meses durante el transcurso de la diálisis a la misma dosis descrita que para aquellos con donante vivo. Si los pacientes eran trasplantados, recibían una dosis adicional de 2 g/kg al mes postrasplante. Aquellos casos que no presentaron inhibición *in vitro* de pruebas cruzadas o reactividad al PRA, fueron excluidos como candidatos a desensibilización con IVIG.

El esquema de inmunosupresión para todos los pacientes consistió en inducción con dos dosis zenapax a razón de 1 mg/kg (anticuerpo humanizado anti CD25 [dirigido contra el receptor alfa de interleucina 2] Roche, Inc.), Cellcept 500-750 mg dos veces al día (micofenolato de mofetilo; Roche, Inc.) y Prograf para mantener niveles de 10-12 ng/mL (tacrolimus; Fujisawa, Inc.). Los esteroides se manejaron dependiendo al protocolo de cada centro.

Un total de 42 (93%) pacientes presentaron reducción en el PRA o negativizaron las pruebas cruzadas específicas con su donador cuando el suero fue incubado *in vitro* con IVIG y por tanto recibieron tratamiento con IVIG como se describió anteriormente. Tres pacientes no mostraron respuesta a la IVIG *in vitro* (dos con donador vivo y uno en lista de donador cadáverico) por lo que fueron excluidos como candidatos a trasplante.

Del total de 42 pacientes que fueron trasplantados, 13 (31%) presentaron un episodio de rechazo agudo, la mayoría (11/13) dentro de las primeras dos a cuatro semanas postrasplante. Solamente cinco pacientes requirieron terapia de rescate con OKT3, los demás respondieron adecuadamente a bolos de metilprednisolona (MPD) + IVIG (2 g/kg). Tres injertos se perdieron por nuevos episodios de rechazo a los dos,

seis y medio y siete meses, el 69% no tuvieron evidencia de rechazo, las sobrevidas de paciente e injerto a 24 meses fueron de 97.1% y 89.1%, respectivamente. La creatinina sérica promedio a los dos años fue de  $1.4 \pm 0.4$  mg/dL.

En otro estudio muy interesante realizado por el mismo grupo de investigadores,<sup>25</sup> se describen resultados en 57 pacientes a cuatro años de seguimiento con sobrevidas para paciente e injerto de 96.5% y 82.5%, respectivamente, y una creatinina a tres años de  $1.06 \pm 0.3$  mg/dL. La incidencia de rechazo agudo fue de 38.5%, de los cuales 72% respondieron al tratamiento con IVIG y bolos de metilprednisolona.

La administración de IVIG a dosis altas puede provocar efectos adversos serios, los cuales dependerán de la preparación de IVIG en particular, la velocidad de infusión y respuesta de hipersensibilidad en particular. Dentro de los principales efectos adversos se han descrito: cefalea, meningitis aséptica, convulsiones, infarto agudo al miocardio, insuficiencia renal aguda, temblor, escalofríos y eventos tromboembólicos. Actualmente se sabe que con una premedicación adecuada e infusión lenta dichos efectos son muy raros.<sup>26</sup>

Los mecanismos de acción para explicar la utilidad de la IVIG en la prevención y tratamiento del rechazo agudo eran inciertos hasta hace poco tiempo. Recientemente se han sugerido algunas teorías:

- Modificación en los niveles de autoanticuerpos y aloanticuerpos por medio de inducción en la formación de anticuerpos antiidiotípico.<sup>12,17,20,27</sup>
- Inhibición en los genes activadores de citocinas, así como de la actividad anticitocínica.<sup>12,27-29</sup>
- Actividad antirreceptor de células T.<sup>30</sup>
- Interacciones del receptor en la Fc del anticuerpo con las células presentadoras del antígeno, provocando un bloqueo de la activación de células T.<sup>31,32</sup>
- Actividad anti CD4.<sup>33</sup>
- Estimulación de antagonistas a receptores de citocinas.<sup>29</sup>
- Inhibición en la actividad del complemento.<sup>34</sup>

#### IVIG O INMUNOGLOBULINA HIPERINMUNE PARA CITOMELOVIRUS PLASMAFÉRESIS O INMUNOADSORCIÓN

Es conocido que en pacientes altamente sensibilizados tanto la inmunoadsorción (IA) como la plasmaférésis (PF) disminuyen los títulos de anticuerpos anti-HLA específicos contra el donador.<sup>35-40</sup> Sin em-

bargo, a pesar de dicha reducción la sobrevida del injerto en estos pacientes se ve significativamente disminuida debido principalmente a una reactivación en la producción de aloanticuerpos posterior al trasplante.<sup>35,37,41-43</sup> La IVIG como se mencionó en el inciso anterior, ha sido utilizada como medicamento inmunomodulador y supresor de anticuerpos para el tratamiento de enfermedades inmunohematológicas. En la mayoría de los casos el éxito de este tratamiento ha sido atribuido a la formación de anticuerpos IgG antiidiotípicos que se encuentran en las distintas preparaciones de inmunoglobulinas, incluida la CMV Ig. Asimismo, se ha observado que el efecto inmunomodulador de la terapia con IVIG permanece aun después de transcurrida su vida media, implicando la existencia de un mecanismo activo inhibitorio posterior y/o la inducción de anticuerpos autoantiidiotípicos neutralizantes.<sup>16</sup> Debido a lo anterior, algunos autores han propuesto el uso de terapia combinada para desensibilización a base de IA o PF + IVIG o CMV Ig.

En un estudio de Montgomery, *et al.*,<sup>21</sup> se utilizó la combinación de PF+IVIG con la finalidad de desensibilizar a cuatro pacientes que presentaban pruebas cruzadas positivas con sus donadores. Dicho protocolo consistió en la combinación de PF+IVIG pretrasplante hasta que las pruebas cruzadas se negativizaron, en un paciente se realizó una sola vez, en dos fueron necesarios cinco tratamientos y en uno seis, asimismo, el protocolo estableció al menos dos tratamientos en el postrasplante. El esquema inmunosupresor fue a base de tacrolimus (0.1 mg/kg/día) dividido en dos dosis, micofenolato de mofetilo (2 g/día para caucásicos y 3 g para afroamericanos) y prednisona (30 mg/día). Los cuatro pacientes desarrollaron un episodio de rechazo humorral durante el primer mes postrasplante y fueron tratados con tres bolos de metilprednisolona 500 mg/día por tres días y posteriormente PF en días alternos seguidos de una dosis de IVIG o CMV Ig a razón de 100 mg/kg (peso seco) hasta la desaparición de anticuerpos específicos contra el donador (AED). A las 40 semanas de seguimiento, la creatinina promedio fue de  $1.0 \pm 0.2$  mg/dL.

Zachary, *et al.*,<sup>44</sup> realizaron un estudio en 49 pacientes con PC+ y AED, los cuales fueron sometidos a un protocolo de desensibilización a base de PF en días alternos, dosis bajas de CMV Ig (100 mg/kg), cuádruple esquema inmunosupresor a base de tacrolimus (TAC), micofenolato de mofetilo (MMF), prednisona (PDN) y daclizumab como agente inductor. Al final del tratamiento, 63% de los pacientes habían negativizado los AED y el estudio concluye que dicho protocolo es efectivo en producir una eliminación específica

y duradera de anticuerpos anti-HLA del donador con buenos resultados en las sobrevidas del paciente e injerto.

En un estudio más reciente,<sup>45</sup> los mismos autores describen los resultados con 33 pacientes quienes tenían prueba positiva con su donador y recibieron PF/CMV Ig como protocolo de desensibilización. Los criterios de rechazo humorral fueron la presencia de depósitos de C4d en la biopsia del injerto o un aumento en los títulos de AED. Se observó rechazo agudo en 21/33 (64%) a una media de nueve días postrasplante; de estos rechazos, 12 fueron clasificados como rechazo humorral y tratados a base de bolos de esteroides y tratamientos adicionales de PF+CMV Ig (promedio de 4.3). Los pacientes con rechazo agudo celular y rechazo humorral tuvieron la misma sobrevida del injerto al año de seguimiento. Tres injertos se perdieron, pero ninguno atribuible a rechazo. De los restantes 30 pacientes, 28 (93.3%) permanecían sin evidencia de AED al año de seguimiento.

#### IVIG o CMVIG + PF o IA + ANTI-CD20 (RITUXIMAB) CON O SIN ESPLENECTOMÍA

La tercera modalidad terapéutica con la finalidad de desensibilizar a receptores de trasplante consiste en una terapia más agresiva que las anteriormente descritas. Los investigadores que apoyan este tratamiento se basan en el hecho de que la PF o IA logran su efecto de una manera transitoria y no son efectivas cuando se tienen anticuerpos a títulos altos. Por otro lado, los esquemas de desensibilización que utilizan solamente dosis altas de IVIG parecen tener un efecto más duradero, pero inhiben anticuerpos anti-HLA de diferentes especificidades y en grado variable sin relación a los AED o títulos del mismo. Las modalidades antes mencionadas se utilizan en aquellos casos de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA) en los cuales se han observado remisiones de 70 a 100% de los casos; sin embargo, para aquellos pacientes altamente sensibilizados algunos investigadores piensan que un esquema más agresivo puede dar mejores resultados a corto plazo y así ofrecer una protección más duradera.

Gloor, *et al.*,<sup>46</sup> estudiaron a 19 pacientes con PC+ (prueba cruzada positiva) y Ac específicos anti HLA-I. El protocolo de inmunosupresión consistió en PF pre y postrasplante, IVIG, inducción con rituximab (Ac. monoclonal anti células B) y timoglobulina más TAC, MMF y PDN como terapia de mantenimiento. En los primeros 15 pacientes incluidos se realizó esplenectomía. Los RMA fueron tratados con bolos de MPD y PF seguidos de IVIG. Todos los pacientes fue-

ron trasplantados con PC negativa después de 3-5 sesiones de PF, no se presentaron rechazos hiperagudos. Sólo dos pacientes desarrollaron RMA (dos y cinco días postrasplante) y un tercero una forma mixta de RMA y celular a los 210 días postrasplante. En otros tres pacientes se diagnosticó RMA subclínico mediante biopsia protocolaria y recibieron tratamiento con PF+ IVIG, ninguno progresó a RMA clínico. La sobrevida del paciente fue de 89% y del injerto de 84% a un seguimiento de 205 días. Los mismos autores demuestran en un estudio reciente<sup>47</sup> el efecto del rituximab para provocar una importante depleción de células B en bazo y sangre periférica aun después de PF e IVIG.

Simpkins, *et al.*<sup>48</sup> reportan su serie de 58 pacientes trasplantados con PC+ y divide su población en dos grupos; en el primero ( $n = 41$ ) se utilizó PF y CMV Ig, al segundo grupo ( $n = 17$ ) se le realizó además esplenectomía y/o inducción con rituximab dependiendo del riesgo inmunológico. La pérdida global del injerto fue de 14.6% en el grupo I (GI) y 0% en el grupo II (GII). Asimismo, la pérdida del injerto debido a RMA fue de 9.7% ( $n = 4$ ) para el GI, y 0% para el GII. La depuración de creatinina de  $59.1 \pm 38.0$  y  $70.6 \pm 17.6$  mL/min para grupo I y II, respectivamente ( $p = \text{NS}$ ).

La esplenectomía como parte del protocolo para desensibilización en trasplante se encuentra actualmente bajo controversia; estudios recientes<sup>49,50</sup> han demostrado que con el uso de los actuales medicamentos inmunosupresores, la realización de dicho procedimiento pretrasplante carece de utilidad cuando se comparan grupos con o sin esplenectomía, por lo que la tendencia actual pareciera apuntar hacia el abandono de dicho procedimiento.

#### IVIG + TIMOGLOBULINA (TG) o GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA (ATG)

Akalin, *et al.*<sup>51</sup> estudiaron ocho pacientes, los cuales tenían una prueba dependiente de complemento (PDC) y citometría de flujo (CF) positiva para células B. Además, cuatro de ellos tuvieron CF positiva para células T. Cada paciente recibió tratamiento de inducción a base de IVIG 100 mg/kg el día del trasplante y dos dosis subsecuentes dentro de los primeros cuatro días. La timoglobulina se administró a razón de 1.5 mg/kg por cinco días y el esquema inmunosupresor de mantenimiento fue a base de ciclesporina (CyA), MMF (siete pacientes) o rapamicina (un paciente) y PDN. No se presentaron rechazos celulares agudos al seguimiento de  $14.6 \pm 0.6$  meses. El promedio de creatinina fue de  $1.37 \pm 0.26$  mg/dL.

Sólo se presentó un caso de rechazo humorral ocho días postrasplante tratado a base de PF e IVIG por dos semanas más rituximab en el día nueve, su última creatinina fue de 2.3 mg/dL a los 14 meses de seguimiento. Un paciente desarrolló nefritis por poliomavirus con pérdida del injerto a los 15 meses. Cuatro pacientes presentaron enfermedad por CMV a pesar del tratamiento profiláctico con ganciclovir o valganciclovir. La sobrevida del paciente fue de 100% y del injerto 88%. El mismo autor reporta en otro estudio<sup>52</sup> que esta modalidad terapéutica provoca disminución en la regulación de AED, pero no evita la nueva formación de los mismos.

Thielke, *et al.*<sup>53</sup> incluyen a 20 pacientes con PRA altos (promedio de 82%) en quienes se realiza al menos una sesión de PF antes del trasplante. Posterior al mismo se realizaron tres PF dentro de los primeros siete días. El esquema inmunosupresor incluyó TAC, esteroides e inducción con timoglobulina. Al seguimiento de 22 meses (rango 4-41) la sobrevida del paciente fue de 100%, así como de 100% en el injerto al año de seguimiento. Un injerto se perdió por falta de apego al tratamiento a los dos años y otro por nefropatía crónica a los 27 meses. La incidencia de RA al año fue de 10% (2/20) sin presentarse casos de rechazo humorral. La creatinina promedio en pacientes con injerto funcionante ( $n = 18$ ) era de 1.31 mg/dL.

Finalmente Kim, *et al.*<sup>54</sup> estudiaron a ocho pacientes con donador vivo quienes tenían una prueba cruzada positiva. Se realizó PF en días alternos hasta completar un máximo de seis sesiones, si la prueba cruzada continuaba positiva se suspendía la cirugía, el número de PF varió de dos a seis. El trasplante se llevó a cabo inmediatamente después de que las PC se negativizaron (7/8). Posterior al trasplante se administró ATG en un promedio de cinco a 10 dosis como agente inductor (OKT3 en un paciente) y el esquema de mantenimiento fue a base de TAC, MMF y esteroides. No se presentaron rechazos hiperagudos, pero tres pacientes desarrollaron rechazo agudo dentro de los primeros días postrasplante que respondieron adecuadamente a bolos de metilprednisolona. La creatinina sérica basal varió de 1.0 mg/dL a 1.9 mg/dL a los tres y seis meses de seguimiento.

#### CONCLUSIÓN

Gran variedad de protocolos se han desarrollado con la finalidad de permitir la realización de un trasplante exitoso en pacientes altamente sensibilizados. Dichos procedimientos incorporan una gran variedad de alternativas terapéuticas como plasmaféresis, inmunoadsorción, inmunoglobulina intravenosa, agen-

tes antitimocíticos, nuevos anticuerpos monoclonales como el anti CD-20 y la realización de esplenectomía seguidos de esquemas immunosupresores triples o cuádruples como mantenimiento. Sin embargo, a pesar de que dichos procedimientos solos o combinados han dado buenos resultados dependiendo del centro y la experiencia de los investigadores, un protocolo óptimo no ha sido plenamente establecido y la importancia de las diferentes modalidades terapéuticas permanecen por ser determinadas.

#### REFERENCIAS

- Sanfilippo F, Goeken N, Niblack G, et al. The effect of first cadaver renal transplant HLA-A,B match on sensitization and re-transplant rates following graft failure. *Transplantation* 1987; 42: 240.
- Fugle Susan V, Martin Susan. Toward performing transplantation in highly sensitized patients. *Transplantation* 2004; 78: 2.
- United Network of Organ Sharing: Web address: <http://www.unos.org>. Accesada en 2003.
- Reporte 2001 de la USRDS Renal Data Systems.
- Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280: 735.
- Ting A, Morris PJ. Successful transplantation with positive T and B cell crossmatch. *Tissue Antigens* 1983; 21: 219.
- Chapman JR, Taylor CJ, Ting A, et al. Immunoglobulin class and specificity of antibodies causing positive T cell crossmatches. Relationship to renal transplant outcome. *Transplantation* 1986; 42: 608.
- Pei R, Wang G, Tarsitani C, et al. Simultaneous HLA class I and class II antibody screening with flow cytometry. *Hum Immunol* 1998; 59: 313.
- Pei R, Lee JH, Shih NJ, et al. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leucocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003; 75: 43.
- Worthington JE, Robson AJ, Sheldon S, et al. A comparison of enzyme-linked immunoabsorbent assays and flow cytometry techniques for the detection of HLA specific antibodies. *Hum Immunol* 2001; 62: 1178.
- Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, 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: 2.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
- Jordan SC, Tyan DB. Intravenous gamma globulin (IVIG) inhibits lymphocytotoxic antibody in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 803.
- Yadin O, Sekiya N, Ettenger R. Intravenous immunoglobulin (IVIg) reduces antibody responses in highly sensitized dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 887.
- Glotz D, Haymann JP, Niaudet P, et al. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. *Transplant Proc* 1995; 27: 1038-9.
- Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N, et al. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg): a potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation* 1993; 56: 335-7.
- Tyan DB, LiVa, Czer L, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 1994; 57: 553-62.
- McIntyre JA, Higgins N, Britton R, et al. Utilization of intravenous immunoglobulin to ameliorate alloantibodies in a highly sensitized patient with a cardiac assist device awaiting heart transplantation: fluorescence-activated cell sorter analysis. *Transplantation* 1996; 62: 691-3.
- De Marco T, Damon LE, Colombe B, et al. Successful immunomodulation with intravenous gamma globulin and cyclophosphamide in an alloimmunized heart transplant recipient. *Heart Lung Transplant* 1997; 16: 360-5.
- Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanisms of action. *Transplantation* 1998; 66: 800-5.
- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70: 887-95.
- Casadei DH, del CRM, Opelz G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001; 71: 53-8.
- Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, et al. Reversal of steroid and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 419-22.
- Jordan SC, Bunnappradist A, Vo S, 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: 631-6.
- Jordan SC, Vo AA, Nast Cynthia C, et al. A four year follow-up of rejections patterns, treatment and outcomes in highly-HLA-sensitized crossmatch (CMX) positive patients transplanted with IVIG desensitization. American Transplant Congress; 2004, May 14-19. Boston, MA. Abs #357.
- Vo AA, Lukovsky Marina, Toyoda M, et al. Safety and adverse event profiles of intravenous gammaglobulin (IVIG) products used for immunomodulation: a single center experience. American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA. Abs #1430.
- Jordan SC, Toyoda M. Treatment of autoimmune diseases and systemic vasculitis with pooled human intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(Suppl. 1): 31-8.
- Toyoda M, Zhang X, Petrosian A, et al. Modulation of immunoglobulin production and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1994; 14: 178-89.
- Andersson U, Bjork L, Skansen-Saphir U, et al. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol Rev* 1994; 139: 21-42.
- Marchalonis JJ, Kaymaz H, Dedeoglu F, et al. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T-cell receptor beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3325-9.
- Daeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 203-34.
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-6.
- Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol* 1994; 1: 269-77.

34. Magee JC, Collins BH, Harland RC, et al. Immunoglobulin prevents complement-mediated hyperacute rejection in swine-to-primate xenotransplantation. *J Clin Invest* 1995; 96: 2404-12.
35. Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, et al. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoabsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron* 1996; 74: 53.
36. Taube D, Williams D, Cameron J. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* 1984; 1(8381): 824.
37. Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, et al. Immunoabsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 944.
38. Fauchald P, Leivestad T, Albrechtsen, et al. Plasma exchange and immunoabsorption prior to renal transplantation in allo-sensitized patients. *Transplant Proc* 1990; 220: 149.
39. Hodge EE, Klingman LL, Koo AP, et al. Pretransplant removal of anti-HLA antibodies by plasmapheresis and continued suppression on cyclosporine-based therapy after heart-kidney transplant. *Transplant Proc* 1994; 26(5): 2750.
40. Ross CN, Gaskin G, Gregor-MacGregor, et al. Renal transplantation following immunoabsorption in highly sensitized recipients. *Transplantation* 1993; 55: 785.
41. Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, et al. Pretransplantation plasmapheresis in HLA-sensitized patients: five years experience. *Transplant Proc* 1995; 27(6): 3448.
42. Gjorstrup P. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 392.
43. Mourad G, Cristol JP, Chong G, et al. Disappearance of anti-HLA antibodies in highly sensitized patients treated with erythropoietin. *Transplant Proc* 1992; 24(6): 2512.
44. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner Lloyd E, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76(10):1519-25.
45. Sonnenday CJ, Graziani J, Zachary AA, et al. Characterization of acute rejection episodes following pre-emptive plasmapheresis/CMV Ig to abrogate a positive crossmatch and allow live donor renal transplantation. American Transplant Congress 2003, May 30-June 4, Washington D.C. Abs # 45.
46. Gloor JM, Moore SB, Pineda AA, et al. Living donor kidney transplantation in positive crossmatch patients. American Transplant Congress 2003, May 30-June 4, Washington D.C. Abs # 190.
47. Gloor JM, Grande JP, Macon WR, et al. Effect of anti-CD20 antibody on splenic and peripheral blood B lymphocytes in positive crossmatch kidney transplant recipients receiving plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. American Transplant Congress 2004, May 14-19, Boston, MA. Abs # 896.
48. Simpkins CE, Zachary AA, Cooper Matthew, et al. Improved results with selective use of splenectomy and anti-CD20 for positive crossmatch transplants. American Transplant Congress 2004, May 14-19, Boston, MA. Abs # 1426.
49. Gloor JM, Moore SB, DeGoey SR, et al. Splenectomy is not necessary to prevent antibody-mediated rejection in positive crossmatch kidney transplantation. American Transplant Congress 2003, May 30-June 4, Washington D.C. Abs # 296.
50. Gloor JM, DeGoey SR, Griffin MD, et al. Living donor kidney transplantation with and without splenectomy in positive crossmatch patients. American Transplant Congress 2004, May 14-19, Boston, MA. Abs # 364.
51. Akalin E, Ames S, Sehgal V, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and thymoglobulin induction treatment in complement dependent cytotoxicity (CDC) B cell and flow cytometry (T and/or B cell) cross-match positive patients. One year follow-up. American Transplant Congress 2003, May 30-June 4, Washington D.C. Abs # 88.
52. Akalin E, Fotino M, Friedlander Rex, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and thymoglobulin induction treatment downregulate preformed donor-specific anti-HLA antibodies (DSA), but do not prevent the development of de novo DSA. American Transplant Congress 2004, May 14- 19, Boston, MA. Abs # 1429.
53. Thielke J, Sankary H, Testa G, et al. Improved outcomes after plasmapheresis of highly sensitized recipients of renal allografts. American Transplant Congress 2004, May 14-19, Boston, MA. Abs # 33.
54. Kim SI, Kwon KW, Kim Bong S, et al. Kidney Transplantation in patient with crossmatch positive live donor: use of plasmapheresis and ATG. American Transplant Congress 2004, May 14-19, Boston, MA. Abs # 93.

*Reimpresos:*

**Dr. Eduardo Mancilla-Urrea**

Departamento de Nefrología del Instituto  
Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Juan Badiano No. 1,  
Colonia Sección XVI  
14080. México, D.F.  
Tel.: 5573-2911 ext. 1354  
Correo electrónico: emulmps@mexis.com