



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL MEDIADO POR ANTICUERPOS
 EN PACIENTES RECEPTORES DE INJERTO RENAL DEL HOSPITAL
 INFANTIL DE MÉXICO ENTRE EL PERÍODO DE ENERO 2009 Y
 DICIEMBRE 2013.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
 NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dra. Angie Farina Donado Escobar

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES

DR. SAÚL VALVERDE ROSAS



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DR. LUIS VELÁZQUEZ JONES
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. SAUL VALVERDE ROSAS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL MEDIADO POR ANTICUERPOS EN
PACIENTES RECEPTORES DE INJERTO RENAL DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO ENTRE EL PERÍODO DE ENERO 2009 Y DICIEMBRE 2013.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANGIE FARINA DONADO ESCOBAR

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ
Jefe del Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos, quienes desde la distancia han sido mi gran apoyo.

A mis maestros, quienes a través del amor por su profesión nos inculcan el compromiso perenne hacia nuestros pacientes.

A los pacientes del Departamento de Nefrología y a sus familias, gracias por permitirnos compartir experiencias académicas, gracias por enseñarnos tanto.

INDICE

RESUMEN.....	
ANTECEDENTES.....	
MARCO TEÓRICO.....	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
JUSTIFICACIÓN.....	
OBJETIVOS.....	
MATERIALES Y MÉTODOS.....	
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	
RESULTADOS.....	
DISCUSIÓN.....	
CONCLUSIONES.....	
BIBLIOGRAFÍA.....	
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS	
ANEXOS	

RESUMEN

Se ha reconocido al trasplante renal como el tratamiento de elección en pacientes adultos y niños con enfermedad renal crónica terminal. A pesar de los avances en los esquemas de tratamiento inmunosupresor en los pacientes con trasplante renal, aún se continúan observando episodios de rechazo, tanto en el período relativamente próximo al injerto (primeros meses postrasplante) como en los períodos subsiguientes de evolución. El rechazo agudo se caracteriza por disminución súbita de la función del injerto renal, acompañada de infiltración de células mononucleares con o sin inflamación vascular; puede ser precipitado por células T y/o aloanticuerpos; en el primer caso se trata de rechazo celular agudo y en el segundo caso, rechazo humoral agudo o mediado por anticuerpos.

Los criterios diagnósticos del Rechazo Humoral incluyen los siguientes aspectos:

1. Evidencia morfológica de lesión tisular aguda, lesión tubular aguda, infiltrado leucocitario y/o células mononucleares en los capilares peritubulares, glomérulos o trombosis capilar fibrinoide con necrosis intramural o inflamación transmural en las arterias.
2. Evidencia inmunopatológica por acción de anticuerpos con tinción C4d positiva y/o raramente Inmunoglobulina en capilares peritubulares.
3. Evidencia serológica de anticuerpos anti donador específico HLA.

El objetivo principal de nuestro estudio está basado en medir la frecuencia de recuperación de la función renal en los pacientes con rechazo humoral mediado por anticuerpos en el período comprendido entre el año 2009 al año 2013. Se estudiaron los niños y adolescentes quienes recibieron un trasplante renal de 2009 a 2013, con diagnóstico de Rechazo Humoral del injerto renal, atendidos en el Departamento de Nefrología de este Instituto. Se registró la evolución hasta un año después del diagnóstico de Rechazo Humoral. En todos los pacientes se realizará seguimiento en base a control clínico y evaluación de la función renal en 12 meses siguientes al tratamiento del Rechazo humoral.

A partir del año 2009 hasta el año 2013, se llevaron a cabo 126 trasplantes renales, de los cuales 65 provinieron de donador cadavérico y 61 de donador vivo relacionado. Del total del número de pacientes trasplantados, 76 (60%) de los mismos corresponde al sexo masculino y 50 (40%) al sexo femenino. Durante el período revisado, se encontraron 14 pacientes trasplantados con Rechazo Humoral agudo, representando esto el 11% del total de pacientes trasplantados, de los cuales 5 (35.7%) recibieron trasplante de donador vivo relacionado, mientras que 9 (64.3%) recibieron trasplante de donador fallecido; de estos pacientes, la proporción de varones y mujeres se mantuvo 1:1, con igual cantidad en ambos sexos de pacientes (7). Nueve de los 14 pacientes (64.28%) presentó disminución de los valores de creatinina con respecto al valor inicial al diagnóstico del rechazo, si bien es cierto no hubo regresión en ninguno de los pacientes hacia el valor de creatinina basal previo.

Es importante destacar que en estos pacientes, la recuperación si bien no fue total, permitió recuperación de la función del injerto, basado en el descenso de los valores de creatinina, con posterior ajuste subsiguiente del valor de la creatinina basal, lo cual muestra la importancia de la severidad de dicha patología.

INTRODUCCIÓN

Se ha reconocido al trasplante renal como el tratamiento de elección en pacientes adultos y niños con enfermedad renal crónica terminal. Los niños y adolescentes tienen además otras ventajas con la realización del trasplante renal en relación al tratamiento con diálisis crónica, que incluyen mejoría en la velocidad de crecimiento, en su calidad de vida y en su aprovechamiento escolar.

Por otro lado, a pesar de los avances en los esquemas de tratamiento inmunosupresor en los pacientes con trasplante renal, aún se continúan observando episodios de rechazo, tanto en el período relativamente próximo al injerto (primeros meses postrasplante) como en los períodos subsiguientes de evolución. A este respecto, se considera que no sería deseable emplear esquemas de inmunosupresión intensivos que den como resultado la pérdida precoz del injerto o la muerte del paciente, como es el caso de la nefropatía por el poliomavirus BK o la enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Se ha estimado que con los esquemas actuales de inmunosupresión utilizados en pacientes con trasplante renal el riesgo global de experimentar un episodio de rechazo agudo en el primer año postrasplante es menor de 15% de los casos. El rechazo agudo se caracteriza por disminución súbita de la función del injerto renal, acompañada de infiltración de células mononucleares con o sin inflamación vascular; puede ser precipitado por células T y/o aloanticuerpos; en el primer caso se trata de rechazo celular agudo y en el segundo caso, rechazo humoral agudo o mediado por anticuerpos. El rechazo crónico, definido como un deterioro lento y progresivo de la función renal asociado a arteriopatía del injerto y fibrosis, puede estar mediado por células T y/o anticuerpos antiinjerto formados postrasplante, que interactúan con componentes del sistema inmune innato en conjunción con una variedad de factores no inmunes.

El rechazo humoral o mediado por anticuerpos, después del trasplante renal, se define como el deterioro agudo de la función renal combinado con el desarrollo de anticuerpos antidonador-específicos (ADE) o anticuerpos reactivos (isoglutininas ABO, anticuerpos antiendoteliales) y signos histopatológicos renales característicos, como capilaritis y glomerulitis y tinción positiva para C4d.⁷ En contraste con el rechazo celular agudo, el rechazo humoral no responde al tratamiento con corticoesteroides y generalmente tiene peor pronóstico en lo referente a la recuperación de la función renal previa al episodio de rechazo.

Por las consideraciones anteriores, y debido a que se cuenta con muy pocos informes sobre el rechazo humoral en niños y adolescentes, se realizará el presente estudio retrospectivo y prospectivo para valorar principalmente la recuperación de la función renal en un grupo de niños y adolescentes con rechazo humoral.

ANTECEDENTES

Se define al Rechazo Humoral, también llamado Rechazo mediado por anticuerpos, como la aparición de disfunción del injerto renal, acompañado de la presencia de anticuerpos antidonador específico (anti-HLA) y cambios histopatológicos compatibles con infiltrado leucocitario y/o células mononucleares en los capilares peritubulares, glomérulos o trombosis capilar fibrinoide con necrosis intramural o inflamación transmural en las arterias, además de evidencia inmunopatológica por acción de anticuerpos con tinción C4d positiva y/o raramente Inmunoglobulina en capilares peritubulares. De manera general, se estima que con los esquemas de inmunosupresión actual, el rechazo del trasplante renal de manera general ocurra en el 15% de los pacientes trasplantados durante el primer año del mismo.

La presencia de rechazo humoral en el injerto renal supone una serie de manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos los cuales se traducen de manera negativa en la posibilidad de persistencia de disfunción del injerto, además de la posibilidad de pérdida del mismo con la consecuente sensibilización hacia trasplantes futuros. A pesar de ser una patología ampliamente estudiada, los valores de incidencia conocidos dependen en su gran mayoría de poblaciones estudiadas fuera de nuestro medio local, por lo que la estimación sobre la frecuencia de aparición sigue siendo no exacta, dado que no contamos con estudios de prevalencia al respecto.

MARCO TEÓRICO

Se define el rechazo del injerto renal como la pérdida de tolerancia inmunológica hacia dicho órgano, mediado por distintos mecanismos; este evento se acompaña de deterioro de la función renal, con elevación de creatinina por encima del valor basal (20% por encima del valor basal, o 0.3 décimas del mismo) además de oliguria. Según el tiempo de ocurrencia encontramos al rechazo hiperagudo (ocurriendo inmediatamente posterior a la cirugía), manifestado por trombosis intravascular, isquemia y falla del injerto inmediata, el mismo es mediado por anticuerpos preformados contra antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). El rechazo agudo del injerto (generalmente ocurre dentro del primer año de trasplante), caracterizado por una disminución súbita de la función del injerto renal acompañada de infiltración de mononucleares con o sin inflamación vascular, el cual puede ser precipitado por células T y/o aloanticuerpos. El rechazo crónico, definido como un deterioro lento y progresivo de la función renal asociado a fibrosis del injerto y cambios vasculares arteriales, puede estar mediado también por células T, así como también por anticuerpos antiinjerto formados post trasplantes, los cuales interactúan con componentes del sistema inmune del hospedero, así como con una variedad de factores no inmunes del trasplante; en este caso es difícil establecer una línea de tiempo dado que puede ocurrir tan temprano como dentro de los tres primeros meses, pero generalmente ocurre años posteriores en el curso del trasplante.

Halloran y colaboradores, a principios de 1990, describieron la tríada disfunción del injerto, neutrófilos en capilares peritubulares y presencia de anticuerpos antidonador de tipo HLA tipo I, que definía una entidad nueva distinta al rechazo celular agudo clásico y al rechazo hiperagudo. Posteriormente, se describen una serie de marcadores histológicos, entre los que destacan la vasculitis severa, que incluye necrosis fibrinoide, glomerulitis, trombos en capilares, infartos y presencia de neutrófilos polimorfonucleares en capilares peritubulares que, junto con la presencia de anticuerpos antidonante anti-HLA clase I, definen como específicos de rechazo mediado por anticuerpos. Dentro de los marcadores histológicos característicos del

rechazo mediado por anticuerpos se destacan la necrosis fibrinoide, tanto glomerular como arterial, ya que su presencia es casi patognomónica, y se encuentra asociada a mal pronóstico de sobrevida renal.

Los mecanismos de inflamación regulan a las moléculas participantes en la inmunidad innata y además acentúan el proceso de rechazo, ya sea de manera directa o indirecta a través del reclutamiento y activación de los linfocitos T. De manera constitutiva, los tejidos lesionados expresan ligandos del tipo “toll like” y moléculas tipo DAMP (patrón molecular asociado al daño, por sus siglas en inglés). Los receptores “toll like” normalmente detectan patógenos, pero también pueden sentir la presencia de moléculas tisulares foráneas y así producir factores que producen la activación y maduración de células dendríticas. Estas células tienen un papel importante en promover el rechazo agudo. Otro elemento de la inmunidad innata, la cascada del complemento, produce C3a y C5a, los cuales directamente activan las células T y las células presentadoras de antígenos. Un incremento en los antígenos activadores del complejo mayor de histocompatibilidad clase I en las superficies endoteliales pueden activar las células NK y las células CD8 (Linfocitos T).

Los anticuerpos mediadores del rechazo incluyen aquellos en contra de las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA), antígenos de células endoteliales y antígenos del grupo sanguíneo ABO en células endoteliales y eritrocitos. La mayoría de los receptores de trasplante renal no poseen anticuerpos en contra del HLA, a menos que hubiesen sido sensibilizados a través de la exposición a autoanticuerpos antes del trasplante, a través de transfusiones de hemoderivados, trasplantes previos o el embarazo.

El rechazo mediado por anticuerpos a menudo inicia en los días posteriores al trasplante (o semanas). La principal presentación es la disfunción grave y rápida debido a la inflamación que se manifiesta. Una respuesta anamnésica generada debido a la previa exposición de antígenos relevantes genera altos títulos de anticuerpos fijadores del complemento, los mismos provienen del complejo mayor

de histocompatibilidad los cuales se exponen en el endotelio del injerto, con lesión a los capilares peritubulares y glomerulares.

Los criterios diagnósticos del Rechazo Humoral incluyen los siguientes aspectos:

1. Evidencia morfológica de lesión tisular aguda, lesión tubular aguda, infiltrado leucocitario y/o células mononucleares en los capilares peritubulares, glomérulos o trombosis capilar fibrinoide con necrosis intramural o inflamación transmural en las arterias.
2. Evidencia inmunopatológica por acción de anticuerpos con tinción C4d positiva y/o raramente Inmunoglobulina en capilares peritubulares.
3. Evidencia serológica de anticuerpos anti donador específico HLA.

La clasificación Banff define la tinción C4d positiva por Inmunofluorescencia como la tinción circunferencial lineal alrededor los capilares peritubulares en la corteza o médula, excluyendo áreas de cicatrización y de necrosis. La presencia de este patrón ha sido asociada con aloanticuerpos circulantes. De manera generalizada, se ha utilizado el límite de 50% de la totalidad de los capilares como valor umbral positivo. Sin embargo, el dilema resulta en aquellos casos en donde el porcentaje de tinción no supera al 50% mencionado previamente; en este sentido, se han realizado publicaciones en donde al comparar los patrones de tinción de C4d se ha observado que la deposición difusa del C4d conlleva mayor asociación a pérdida del injerto renal.

Las técnicas de detección de anticuerpos anti HLA han mejorado significativamente desde el desarrollo de nuevos métodos de detección los cuales presentan altos niveles de sensibilidad. El método de citotoxicidad dependiente del complemento sigue siendo el estándar de oro para la detección de anticuerpos preformados previo al trasplante renal. La adición de globulina antihumana aumenta la sensibilidad de esta prueba al permitir las reacciones cruzadas entre anticuerpos, así como también la adición a estas pruebas de ensayos con citometría de flujo. Como reciente mejora

en la técnica de detección de anticuerpos, se describe la realizada por Yabu y colaboradores, en donde la detección de anticuerpos se determinan según su capacidad de fijación de la fracción C1q del complemento en contraste con el método regular en donde se determina IgG, encontrando mejor especificidad en la fijación del C1q. Esta técnica pudiese mejorar la determinación de los aloanticuerpos e incidir sobre el pronóstico y sobrevida renal, sin embargo aún no se encuentra de manera estandarizada y validada sobre un mayor número de población.

El diagnóstico temprano y el tratamiento son esenciales en la sobrevida del injerto. Dentro de las medidas de tratamiento se incluyen medidas como la remoción aguda de anticuerpo mediante el intercambio plasmático o plasmaféresis, o mediante medidas como la inmunoadsorción, pulsos de dosis alta de esteroides endovenosos, administración de gamaglobulina endovenosa como inmunomodulador y la administración de agentes antiproliferativos. Las terapias suplementarias incluyen la utilización de Rituximab.

A pesar de que el diagnóstico del Rechazo Humoral requiere la presencia concomitante de anticuerpos antidonador específico, tinción C4d positiva y evidencia histopatológica, el tratamiento puede ser iniciado en circunstancias en donde los criterios ya mencionados no se cumplan en su totalidad. Esto depende en el perfil de riesgo de cada paciente (paciente sensibilizado, historia de embarazo y transfusiones de hemoderivados), y la presencia o ausencia de disfunción del órgano. El tratamiento a menudo inicia en situaciones en donde se encuentra tinción C4d positiva con disfunción del injerto, aún en ausencia de anticuerpos antidonador específico o evidencia histológica de rechazo mediado por anticuerpos. En algunos casos, la incapacidad de obtener medidas positivas de anticuerpos antidonador específico, pudiese estar relacionada a la presencia de anticuerpos No-HLA, a un antígeno no presente en el catálogo de pruebas, o a la posibilidad de que dichos anticuerpos estén adsortos en el injerto renal. De manera similar, los pacientes con anticuerpos antidonador específico y evidencia histológica de Rechazo Humoral, pudiesen no demostrar actividad C4d positiva, recibiendo ellos

tratamiento, especialmente en la presencia de disfunción del injerto. En estos casos, el C4d pudiese estar falsamente negativo debido a distintas razones, entre ellas se encuentra la utilización de Inmunohistoquímica, la cual es menos sensible que la Inmunofluorescencia; además las áreas de necrosis pueden reflejar tinciones also negativo para C4d, por ende, debemos ser cuidadosos en asegurar que áreas viables para biopsias sean teñidas para C4d.

En los últimos años se han realizado avances en la terapéutica del rechazo mediado por anticuerpos. El objetivo primario del tratamiento se dirige hacia la reducción/reducción de los anticuerpos antidonador específico y la eliminación de las células B responsables de la producción de estos anticuerpos. Un número de modalidades de tratamiento se han utilizado en el tratamiento del Rechazo Humoral, dentro de las cuales mencionamos las siguientes: 1. Remoción de anticuerpos a través de métodos como la plasmaféresis, inmunoadsorción, gamaglobulina endovenosa y esplenectomía. 2. Farmacoterapia dirigida hacia el Linfocito B: Micofenolato de mofetilo, Rituximab, Inmunoglobulina endovenosa y esplenectomía. 3. Terapia anti célula plasmocitaria: Bortezomib. 4 Timoglobulina antitimocito. 5. Cambio de terapia a Tacrolimus. La presencia de varias modalidades terapéutica indica, entre otras cosas, la poca evidencia existente que argumente superioridad de una medida sobre las otras; tomando en cuenta también que estas modalidades terapéuticas también son utilizadas dentro de los esquemas propuestos en la desensibilización pretrasplante en aquellos individuos altamente sensibilizados.

Gamaglobulina endovenosa: es el agente mayormente utilizado, ya sea solo o en combinación con plasmaféresis. Aunque sus mecanismos exactos todavía aún no se encuentran totalmente dilucidados, parecen estar involucrada en múltiples procesos como la neutralización de los anticuerpos fijadores del complemento, la alteración en la actividad del complemento, modulación de la actividad del receptor Fc y regulación de los linfocitos T y B. Investigaciones recientes han elucubrado la posibilidad de un rol inmunomodulador, por ende atenuador del proceso inflamatorio. De manera rutinaria se utiliza en una o dos dosis, ya sea alta (2g/kg/do) o baja (100mg/kg/do). La utilización de dosis más bajas está usualmente asociada

a la combinación con plasmaféresis, en donde puede ser auxiliar en el recambio de Inmunoglobulinas. Estudios iniciales utilizaron gamaglobulina endovenosa en altas dosis sin realización de plasmaféresis, con una tasa de éxito incipiente, tanto como para protocolos de desensibilización, como para tratamiento del rechazo humoral. La gamaglobulina endovenosa es generalmente segura y bien tolerada en la mayoría de los pacientes, con efectos adversos ocasionales como meningitis aséptica, sobrecarga hídrica y raramente falla renal aguda posiblemente relacionada a la alta carga osmótica; siendo esta última asociada a las preparaciones basadas en sacarosa, las cuales han sido reemplazadas por preparaciones en base a glicina, las cuales presentan mejor espectro de seguridad.

Plasmaféresis: Este procedimiento es altamente efectivo en reducir la carga de anticuerpos formados, sin embargo necesita ser utilizado junto a otras terapias que se dirijan a los mecanismos productores de anticuerpos. El método más comúnmente utilizado es el intercambio plasmático realizado con albúmina como fluido de sustitución. Comúnmente se realiza este procedimiento en días alternos, con recambios de 1 – 1,5 del volumen utilizando albúmina o plasma fresco congelado. La mayoría de los centros administra gamaglobulina endovenosa de manera concomitante a dosis bajas (100mg/kg/do). Durante el curso de este tratamiento es conveniente monitorizar los niveles de anticuerpos antidonador específicos a fin de documentar la efectividad de la terapia, la cual se continúa hasta conseguir niveles seguros de dichos anticuerpos con mejoría concomitante de la función renal. En estudios realizados tanto para protocolos de desensibilización como de tratamiento de Rechazo Humoral, la combinación de plasmaféresis y administración de gamaglobulina endovenosa mostró tasas de efectividad del tratamiento importantes, con mejoría de la sobrevida del injerto hasta un 84%. Usualmente la plasmaféresis es bien tolerada, con efectos adversos poco comunes y relacionados en su mayoría a la utilización de accesos vasculares (infecciones, sangrado), a la remoción de volumen, el tipo de líquido de restitución utilizado (reacciones alérgicas, coagulopatía, riesgo de transmisión de infecciones), hipocalcemia y otros efectos adversos relacionados a la utilización de anticoagulación.

Rituximab: Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 el cual induce depleción profunda de las células B, el cual inicialmente fue aprobado para el tratamiento de Linfoma de Células B. Ha sido utilizado para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos con resultados favorables, en su mayoría junto a otras estrategias terapéuticas como la plasmaféresis, inmunosupresión con micofenolato, tacrolimus y esteroides. En comparación con estudios previos en donde la estrategia terapéutica solamente involucraba plasmaféresis y gamaglobulina endovenosa, la tasa de supervivencia del injerto superó al 90%. El mecanismo de acción del Rituximab en el Rechazo Humoral no está del todo esclarecido, dado que las células plasmáticas no exhiben CD20 en su superficie. Sin embargo la depleción de Linfocitos B de manera anterógrada atenúa el proceso de generación de anticuerpos. La dosificación estándar utilizada para el Rituximab es de 375mg/m²/do por 2 a 4 semanas. La depleción profunda de células B conlleva el riesgo concomitante de reactivación de virus latentes como la Hepatitis B, Hepatitis C, Citomegalovirus, así como la reactivación del Mycobacterium tuberculosis y la posibilidad de leucoencefalopatía multifocal causada por el poliomavirus JC. Dentro de los efectos adversos descritos están las reacciones alérgicas como el broncoespasmo, angioedema, síndrome de distrés respiratorio, choque cardiogénico y anafilaxia; efectos descritos en su mayoría en pacientes con cuentas leucocitarias elevadas previo a la terapia.

El Rechazo Humoral lleva consigo un peor pronóstico en términos de supervivencia del injerto en los cinco años subsiguientes al diagnóstico. Los distintos estudios realizados previos a la utilización de terapias agresivas actuales sirven como controles históricos en estudios con nuevas estrategias terapéuticas dirigidas hacia el Rechazo Humoral. La importancia de la positividad de la tinción C4d+ en biopsias de injerto renal parece diferir basado en la compatibilidad HLA o ABO. Se ha documentado previamente la presencia de patrón difuso de C4d sin disfunción del injerto y sin evidencia histológica de rechazo humoral en pacientes con incompatibilidad ABO; la presencia de C4d en estos pacientes no mostró ser un factor de mal pronóstico. En contraste, la presencia de patrón difuso de C4d+ en pacientes ABO compatibles pero con incompatibilidad HLA, parece estar asociada

con marginación de neutrófilos, sugiriendo la presencia concomitante de rechazo del injerto renal mediado por anticuerpos. La significancia del patrón focal de C4d en biopsias aún está siendo evaluada y no está totalmente esclarecida, sin embargo, de manera general, la presencia del C4d ha sido asociada con peor pronóstico y baja sobrevida del injerto.

En conclusión, el rechazo humoral es una causa importante de falla del injerto renal, tanto de manera aguda como crónica. Las mejoras en la tecnología alrededor del HLA, junto con el reconocimiento del papel del C4d en el rechazo mediado por anticuerpos han revolucionado el entendimiento de esta entidad tan importante. Nuevas teorías se inclinan hacia los estudios en el rechazo humoral C4d negativo, lo cual sería de gran ayuda en la identificación oportuna, pronóstico y tratamiento de esta entidad. La terapéutica concerniente al rechazo humoral aún no es considerada óptima, dada las tasas importantes de disfunción del injerto y pérdida del mismo; se necesitan más publicaciones y estudios con los nuevos agentes disponibles a fin de establecer una línea terapéutica efectiva y que repercuta de manera positiva en la sobrevida del injerto renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El rechazo agudo del trasplante renal puede presentarse durante el primer año del mismo hasta en un 15% de los casos, el mismo puede estar mediado por Inmunidad Celular (Linfocitos T) o por Inmunidad Humoral (Linfocitos B, células plasmáticas, formación de aloanticuerpos).

Es conocido que el rechazo humoral mediado por anticuerpos representa del 20 al 30% de la totalidad de los rechazos agudos, asociado a la formación de anticuerpos donador específico.

La formación de dichos anticuerpos HLA clase I y clase II, se asocian a cronicidad del rechazo humoral, disfunción del injerto renal y menor sobrevida del injerto.

En nuestro medio existe escasa información acerca del desarrollo de esta entidad en el escenario clínico pediátrico, por lo que nos resulta pertinente la descripción de la misma, así como de la frecuencia de disfunción del injerto renal secundaria.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de recuperación de la función renal en los pacientes con Rechazo humoral mediado por anticuerpos del trasplante renal atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

El Rechazo Humoral, también conocido como rechazo del injerto renal mediado por anticuerpos, representa una entidad clinicopatológica de mal pronóstico para la sobrevida del trasplante renal, siendo una causa importante tanto de disfunción del injerto, como de pérdida del mismo. El Hospital Infantil de México Federico Gómez, centro reconocido de realización de trasplante renal, cuenta con una población importante de pacientes receptores de trasplante renal, los cuales una vez realizada su intervención quirúrgica, son seguidos de manera estrecha siguiendo los protocolos de atención establecidos por el Servicio de Nefrología en conjunto con el Servicio de Cirugía de Trasplantes. Durante la evolución de estos pacientes, es importante detectar el momento en el que la función del injerto renal pudiese verse comprometida ya sea por factores infecciosos, inmunológicos o mecánicos, siendo deber de los clínicos tratantes el distinguir dichos eventos y proceder de manera pertinente en el tratamiento de los mismos. La sospecha inicial de disfunción del injerto secundario a causas inmunológicas (rechazo agudo), debe ser acompañada de una exhaustiva búsqueda de razones para su causa y factores determinantes en la sobrevida del injerto. El hallazgo de rechazo mediado por anticuerpos supone una serie de eventos moleculares e inflamatorios que en última instancia pudiesen terminar con la pérdida del injerto y sensibilización ulterior del paciente para siguientes trasplantes. Este estudio intenta describir la frecuencia de aparición del mismo, los esquemas terapéuticos descritos, así como la evolución de la recuperación renal durante el seguimiento inmediato posterior al diagnóstico; estudio inicialmente descriptivo el cual nos proporcionará información valiosa acerca de esta patología en mención, y además servirá como marco previo para futuras investigaciones al respecto.

OBJETIVOS

Objetivo General: Medir la frecuencia de recuperación de la función renal en los pacientes con rechazo humoral mediado por anticuerpos en el período comprendido entre el año 2009 al año 2013.

Objetivos Específicos

Estimar la incidencia del Rechazo Humoral mediado por anticuerpos en los pacientes receptores de trasplante renal desde enero de 2009 hasta diciembre de 2013.

Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con rechazo humoral mediado por anticuerpos receptores de trasplante renal desde enero de 2009 hasta diciembre de 2013.

Reportar los esquemas de tratamiento existentes en este Instituto disponibles para el rechazo humoral, su indicación y respuesta clínica.

Observar el comportamiento de la función renal de los pacientes con rechazo humoral mediado por anticuerpos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional.

Población a estudiar: Se estudiarán los niños y adolescentes quienes recibieron un trasplante renal de 2009 a 2013, con diagnóstico de Rechazo Humoral del injerto renal, atendidos en el Departamento de Nefrología de este Instituto.

Se registrará la evolución hasta un año después del diagnóstico de Rechazo Humoral.

El diagnóstico de Rechazo Humoral se basará en la observación de deterioro agudo de la función renal, demostración de la presencia de anticuerpos antidonador específico y hallazgos histopatológicos renales característicos de lesión tisular aguda al estudio de microscopía óptica y depósito de C4d en forma difusa en el tejido renal por inmunofluorescencia, de acuerdo a las recomendaciones de la 9na Conferencia Banff.

En todos los pacientes se realizará seguimiento en base a control clínico y evaluación de la función renal en 12 meses siguientes al tratamiento del Rechazo humoral. La función renal será evaluada mediante la determinación de creatinina sérica y estimación de la velocidad de filtración glomerular por la fórmula de Schwartz

Utilización de herramientas tecnológicas estadísticas (SPSS, MS Excel)

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisaron los expedientes de los pacientes trasplantados de riñón en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el tiempo transcurrido entre el año 2009 y el año 2013. Se anotaron características poblacionales como sexo y edad, y se anotaron características inherentes al estudio como tipo de trasplante (donador vivo relacionado, donador cadavérico), relación del donador con el paciente, en el caso de pacientes vivos relacionados; causa de fallecimiento del donador, en el caso de trasplante de donador cadavérico. Aquellos pacientes con criterios diagnósticos para Rechazo Humoral fueron seguidos durante los siguientes 12 meses posteriores al trasplante, en donde se evaluó el comportamiento de la función del injerto renal durante este período de tiempo, detallado en los formatos de recolección de datos (Anexo 1).

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES A ESTUDIAR:

Edad: Tiempo en años y meses que ha vivido el paciente. Cuantitativa discreta continua.

Sexo: Condición orgánica femenino o masculino. Cualitativa discreta continua.

Fecha del trasplante: Día/mes/año en el que se realiza trasplante renal. Cualitativa discreta continua

Causa de Enfermedad Renal: Patología causante de deterioro progresivo e irreversible de la función renal. Cualitativa discreta continua

Último método de diálisis: Método sustitutivo de la función renal previo a la realización del trasplante renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cualitativa discreta continua.

Edad al trasplante: Tiempo en años y meses que tenía el paciente al momento de realizarse trasplante renal. Cualitativa discreta continua.

Tipo de donador: Condición del donante de injerto renal al momento de la cirugía, ya sea vivo relacionado (al paciente) o donador cadavérico. Cualitativa discreta continua.

Creatinina basal: Valor mínimo de creatinina sérica alcanzada posterior al trasplante renal. Cuantitativa discreta continua

Adherencia al tratamiento Inmunosupresor: Estimación del cumplimiento de la toma de fármacos inmunosupresores por parte del paciente, siendo ésta buena, regular o mala. Cualitativa discreta continua

Fecha de diagnóstico: Día/mes/año en el que se confirma el diagnóstico de Rechazo Humoral. Cualitativa discreta continua

Edad al diagnóstico: En años y meses. Cuantitativa discreta continua

Creatinina al Rechazo: Valor de creatinina sérica alcanzada al momento del diagnóstico del trasplante renal. Cuantitativa discreta continua

Anticuerpos antidonador específico: Cuantificación de anticuerpos contra antígenos del HLA tipificados en el donador de injerto renal. Cuantitativa discreta continua

Tasa de filtración glomerular: Valor expresado en ml/min/1.73m² correspondientes a la estimación de la velocidad de filtrado glomerular, calculado según la fórmula de Schwartz para la población pediátrica. Cuantitativa discreta continua

Química sanguínea: sodio, potasio, fosforo, calcio, BUN, ácido úrico, alanino transferrasa, aspartato transferrasa, cuando estuvieron disponibles. Cuantitativas discretas continuas.

RESULTADOS FINALES

A partir del año 2009 hasta el año 2013, se llevaron a cabo 126 trasplantes renales, de los cuales 65 provinieron de donador cadavérico y 61 de donador vivo relacionado. Del total del número de pacientes trasplantados, 76 (60%) de los mismos corresponde al sexo masculino y 50 (40%) al sexo femenino. Durante el período revisado, se encontraron 14 pacientes trasplantados con Rechazo Humoral agudo, representando esto el 11% del total de pacientes trasplantados, de los cuales 5 (35.7%) recibieron trasplante de donador vivo relacionado, mientras que 9 (64.3%) recibieron trasplante de donador fallecido; de estos pacientes, la proporción de varones y mujeres se mantuvo 1:1, con igual cantidad en ambos sexos de pacientes (7).

Tomando en cuenta el tiempo en el cual los pacientes desarrollaron el rechazo mediado por anticuerpos, el tiempo más corto se presentó en los primeros diez días posteriores al trasplante, y el mayor período se documentó sobre los 37 meses posteriores al trasplante. Todos los pacientes cursaron con elevación de creatinina al menos 0.3mg/dl por encima de su valor basal; de la misma manera, la totalidad de los pacientes presentó anticuerpos en contra de su donador, tanto en Clase I como en Clase II. Al indagar sobre el apego al tratamiento inmunosupresor, de los 14 pacientes, 8 (57%) referían buen apego al tratamiento, mientras que el resto (42%) no mantuvo el mismo. En la revisión histopatológica de las biopsias renales, 12 muestras (85.71%) pacientes valores de tinción C4d superior al 50% de los capilares peritubulares, mientras que el resto no superaba al 40% de tinción de capilares peritubulares. En estos pacientes, el 100% fue tratado con sesiones de plasmaféresis, en cantidad oscilante entre 5 y 10 sesiones; siendo éste último número de sesiones el valor máximo otorgado para el tratamiento del Rechazo

Humoral. Además dentro del esquema de tratamiento, se utilizó Inmunoglobulina endovenosa en todos los pacientes, con esquema de dos dosis, a 2g/kg/do IV, además del uso de anticuerpos monoclonales anti CD20 (Rituximab), en 12 de los 14 pacientes.

Se consideró realizar el seguimiento en los 12 primeros meses posterior al diagnóstico de Rechazo Humoral, sin embargo, cabe destacar, que algunos pacientes fueron dados de alta del servicio por mayoría de edad, y otros, aún no han completado el período de seguimiento estipulado por este estudio. Durante el seguimiento a estos pacientes, se vigilaron los valores de creatinina, como medida de recuperación de la función renal, posterior a la administración de terapéutica ya mencionada. Nueve de los 14 pacientes (64.28%) presentó disminución de los valores de creatinina con respecto al valor inicial al diagnóstico del rechazo, si bien es cierto no hubo regresión en ninguno de los pacientes hacia el valor de creatinina basal previo.

DISCUSIÓN

La frecuencia de aparición del Rechazo Humoral dentro del grupo estudiado, se correlaciona con datos previos en otros centros, en donde hasta el 15% de la totalidad de los pacientes presentaron rechazo mediado por esteroides. Dentro del abordaje inicial de los pacientes estudiados, la elevación de creatinina por encima de su valor basal fue el factor determinante en iniciar el abordaje diagnóstico de posible rechazo del injerto. En la mayoría de los pacientes, los hallazgos histopatológicos fueron fundamentales en la integración del diagnóstico, conjuntamente con la tinción positiva de C4d+ y la presencia de anticuerpos antidonador específico, los cuales estuvieron presentes en la totalidad del diagnóstico. En estos pacientes la falla de respuesta al tratamiento inicial motivó además la integración del diagnóstico del rechazo junto a los hallazgos ya mencionados. Es importante destacar que en estos pacientes, el apego al tratamiento, si bien es cierto no es una variable cuantitativa, juega un papel fundamental en el desarrollo de dicha patología, se describe asociación en estudios previos del apego al tratamiento con el desarrollo de rechazo humoral, si bien es cierto en este estudio no indagamos sobre cada medicamento, sino como un conjunto, se ha demostrado previamente que la suspensión de los fármacos antiproliferativos inciden sobre el desarrollo de anticuerpos. Estos pacientes recibieron tratamiento en varias líneas, tanto plasmaféresis como Rituximab y utilización de gamaglobulina endovenosa; se plantea a futuro la realización de estudios posteriores los cuales pudiesen demostrar la eficacia de algunas de estas medidas sobre las siguientes. Es importante destacar que en estos pacientes, la recuperación si bien no fue total, permitió recuperación de la función del injerto, basado en el descenso de los valores de creatinina, con posterior ajuste subsiguiente del valor de la creatinina basal, lo cual muestra la importancia de la severidad de dicha patología.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia del Rechazo Humoral, también denominado rechazo mediado por anticuerpos se estima en 11 de cada 100 trasplantes realizados, según la muestra analizada.
2. El rechazo mediado por anticuerpos representa una causa severa de pérdida del injerto en el escenario de dilatación de medidas terapéuticas o gravedad de lesión histopatológica.
3. La presencia de anticuerpos antidonador específico, así como hallazgos característicos de la biopsia del injerto y la presencia de tinción positiva Inmunohistoquímica para C4d son elementos necesarios en la integración del diagnóstico del Rechazo Humoral.
4. Los esquemas de tratamiento existentes en este Instituto involucran de manera inicial la administración de pulsos de Metilprednisolona a 10mg/kg/do, posteriormente la realización de sesiones de plasmaféresis, en rango de 5 a 10 sesiones, utilización de Gamaglobulina endovenosa a 2g/kg/do en 1 a 2 dosis y posteriormente utilización de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) en dosis de 375mg/m²/do
5. El apego al tratamiento representa un punto fundamental en la aparición de dicha patología, siendo aquellos pacientes con mal apego situados en riesgo de pérdida del injerto o disfunción severa del mismo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El seguimiento de los pacientes no fue realizado en su totalidad a 12 meses, dado que hubo pacientes que durante su evolución post Rechazo Humoral fueron dados de alta por edad, y otros pacientes de reciente diagnóstico, los cuales no han cumplido el año de vigilancia, lo cual pudiese sesgar la estimación de la recuperación de la función renal.
2. La adherencia al tratamiento se definió de manera grupal en el tratamiento inmunosupresor, mas no de manera individual por fármaco, lo cual pudiese agregar un sesgo sobre la utilización o no de medicamentos farmacológicos y su incidencia sobre el Rechazo Humoral.
3. Por tratarse de una patología con pocos casos en general, el aspecto descriptivo es sumamente útil en estimar la incidencia de la aparición, sin embargo, debemos considerar la realización de pareo de casos con sujetos controles, a fin de otorgar poder estadístico y definir de manera precisa aquellos factores de riesgo asociados al rechazo humoral.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

15 de agosto: Presentación de Portafolio de Investigación

12 de noviembre: Presentación de Anteproyecto de Investigación

Diciembre 2014 a Febrero 2015: Revisión de Expedientes.

Marzo a Abril 2015: Tabulación de datos – Análisis de los resultados

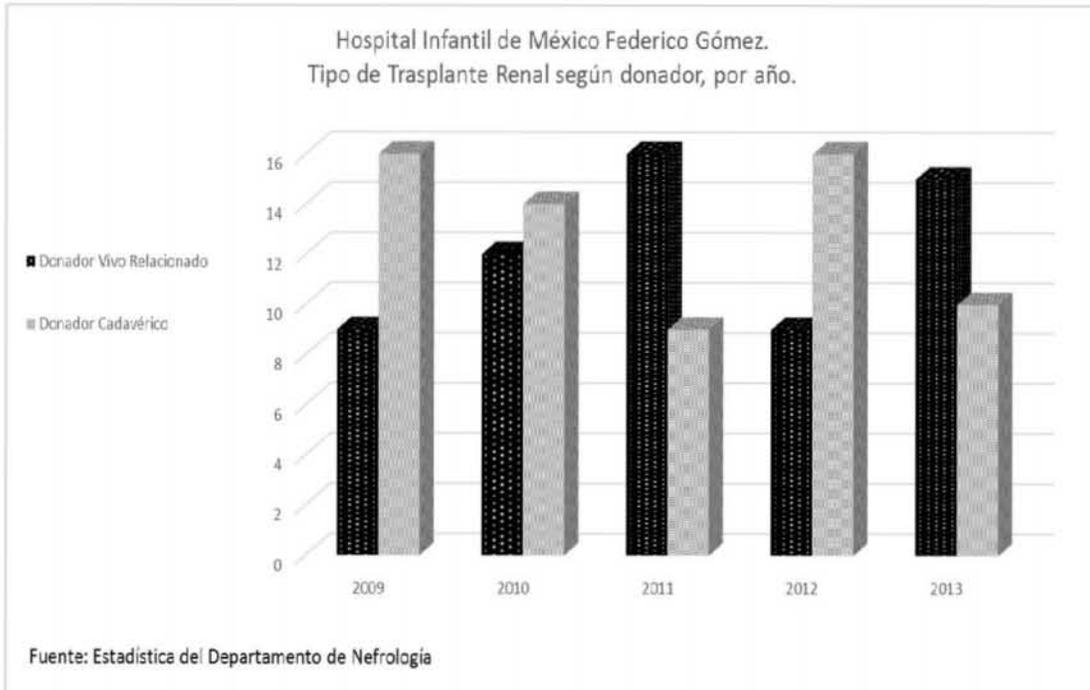
Mayo 2015: Preeliminar del estudio – Correcciones.

Junio 2015: Presentación

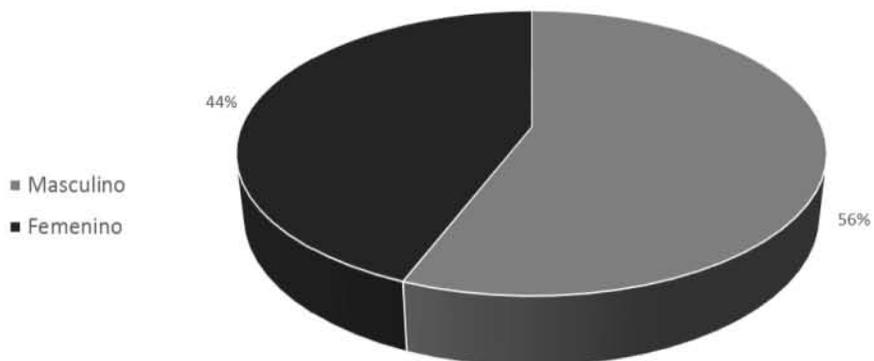
BIBLIOGRAFÍA

1. Mougdil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Good outcome of kidney transplants in recipients of young donors: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 167-71.
2. Filler G, Huang SHS, Sharma AP. Steroid-resistant acute allograft rejection in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 651-2
3. Medeiros DM, Alberú J, García GR, Fuentes Y, Velásquez L. Virus polioma en trasplante renal. *Nefrología*. 2008; 28: 203-11.
4. Dharnidharka VR, Martz KL, Stablein DM, Benfield MR. Improved survival with recent post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in children with kidney transplants. *Am J Trasplant*. 2011; 11: 751-8
5. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Eng J Med*. 2010; 363: 1451-62
6. Galeas RA, Gómez Chico VR, Valverde S, Ramón GC, Velásquez JL, Romero NB, Hernández AM, Vargas A, De Leo C, Medeiros M. Anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo del injerto renal en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010; 67: 492-502.
7. Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, Bröker V, Wolters HH, Kinrad M. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1149-56.
8. Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Inaguma D, Hiramitsu T, Yamamoto T, Nanmoku K, Goto N, Watarai Y, Uchida K, Morozumi K, Kobayashi T. Significance of C4d deposition in antibody-mediated rejection. *Clinical Transplantation* 2012; 26: 43-48.
9. J.M. Mosquera Reboledo, E. Vázquez Martul. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología* 2011;31(4):382-91
10. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Chih-Hung L. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:2035–2048

ANEXOS

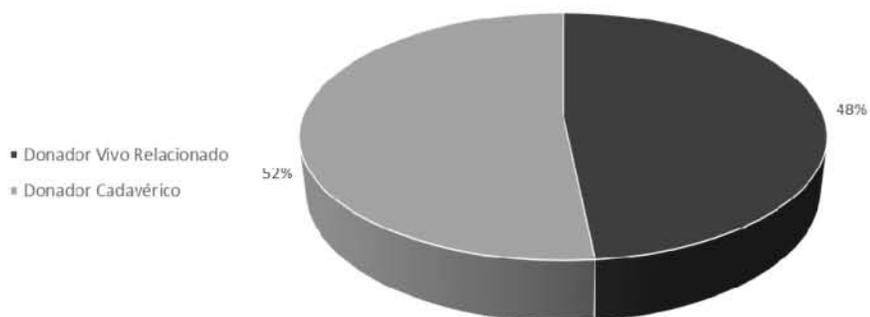


Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Pacientes receptores de trasplante renal, según sexo.
Años 2009-2013



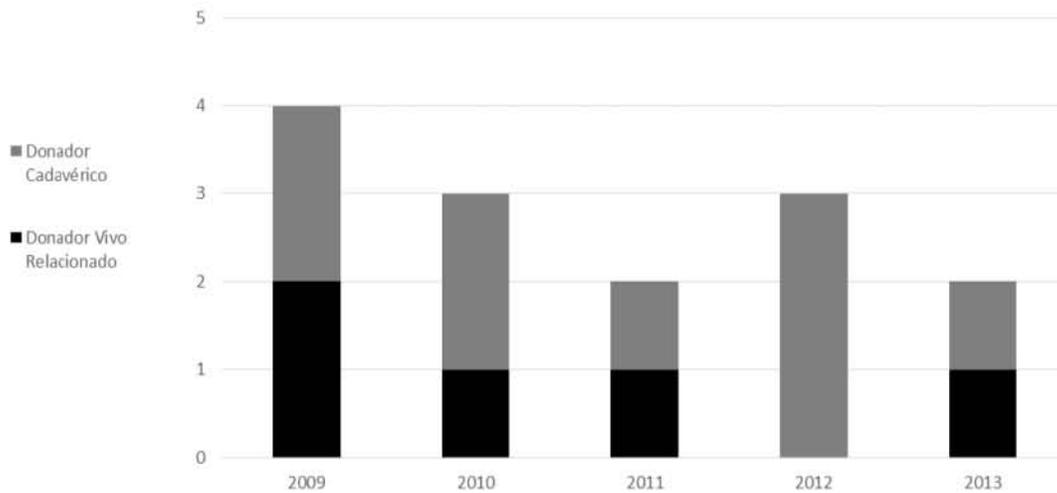
Fuente: Estadística del Departamento de Nefrología

Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Pacientes receptores de trasplante renal, según tipo de Donador.
Años 2009-2013



Fuente: Estadística del Departamento de Nefrología

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Rechazo Humoral en pacientes receptores de trasplante renal, según tipo
de donador, años 2009-2013



Fuente: Estadística del Departamento de Nefrología