

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



CÓMO PREDECIR EL RECHAZO DEL INJERTO EN PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL, UTILIDAD DEL CD 20

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. IVÁN VLADIMIR MEDINA LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN MANUEL ALCÁNTAR FIERROS



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dedicatorias

Dedico esta tesis a todos esos niños enfermos, en especial a los niños enfermos renales, ya que con gran fuerza y entusiasmo siguen un trasplante renal, que cambia totalmente sus vidas y aumenta su posibilidad de llevar una vida productiva.

Además dedico esta tesis a mi esposa que con tanta paciencia y amor me apoya en esta carrera de tanta dedicación, tiempo y sacrificio.

También agradezco a mis padres que con tanto esfuerzo y sacrificio me han apoyado, para salir adelante.

Seria deshonesto de mi parte no agradecer a todos esos maestros que he conocido a lo largo de mi vida, ya que sin ellos no sería la el médico y la persona que soy.

Por último y no por eso menos importante agradezco a mis amigos que tanto me han ayudado a superar momentos difíciles con su compañía y consejo.

Índice	
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
3. Marco teórico.....	3
4. Antecedentes.....	42
5. Planteamiento del problema.....	42
6. Pregunta de investigación.....	42
7. Justificación.....	43
8. Objetivos.....	43
9. Hipótesis.....	43
10. Métodos.....	43
11. Consideraciones éticas.....	45
12. Plan de análisis estadístico.....	45
13. Descripción de variables.....	46
14. Resultados Finales.....	47
15. Discusión	51
16. Conclusión	55
17. Limitación del estudio.....	55
18. Cronograma de actividades.....	56
19. Referencias bibliográficas.....	57
20. Anexos.....	63

1. Resumen

En esta tesis se investiga cual es el impacto del marcador de superficie linfocitario CD20 sobre la predicción del rechazo de trasplante renal.

2. Introducción

La enfermedad renal crónica terminal es una patología que además de impactar la salud del paciente también causa deterioro psicológico y social del paciente y su familia, siendo una de las patologías con más impacto económico en la salud pública, existiendo diversos tratamientos para esta patología como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, no cabe duda que el tratamiento de elección para esta patología es el trasplante renal, el cual en pacientes pediátricos aumenta la expectativa de vida en las de 10 años, sin embargo existen diversas patologías que pueden afectar el injerto renal, la causa más común de pérdida de injerto es el rechazo, en este pueden existir diversos mecanismos fisiopatológicos, como son de tipo celular o humoral, los cuales se pueden identificar con receptores específicos de membrana linfocitaria, uno de ellos es el CD 20, el cual se puede identificar en biopsias de injerto renal.

3. Marco teórico

Historia

La historia escrita de los trasplantes inicia antes de cristo y es plasmada en la biblia con la leyenda de san Cosme y san Damián. Narra la amputación de la pierna de un etíope muerto y es colocada en un diacono Justiniano, Sacristán de la basílica de Roma. Los escritos chinos narran historias similares ⁽¹⁾.

En 1900 Halban J. comprueba que la colocación de ovarios en pacientes con menopausia producía regresión de la sintomatología ⁽¹⁾.

En 1902 el cirujano Emerich Ullman, realiza el primer trasplante renal, colocado en el cuello de un perro, al ver el resultado menciona.- “Salía un líquido que parecía orina” sin embargo nunca se comprobó ya que el órgano fue perdido a las pocas horas de realizado el trasplante ⁽²⁾.

Alexis Carrel y su maestro Mathieu Jaboulay describieron una sutura vascular con eversión. En 1906 Carrel publicó un artículo donde describió la técnica de anastomosis vasculares con tres postes (triangulación)⁽¹⁾ con sutura continua no absorbible y por lo que 1912 fue acreedor al premio nobel en medicina, esta técnica sigue siendo usada en para el implante del injerto renal. Carrel mencionó “el ámbito quirúrgico de los trasplantes ha sido dominado, falta lo más complicado; los fenómenos biológicos que evitan el trasplante exitoso” ⁽¹⁾.

En 1906 el francés Jaboulay publica el primer xenotrasplante en el hombre con resultado parcial, injertó el riñón de un cerdo en el codo izquierdo de una mujer afectada de síndrome nefrótico, el injerto dejó de funcionar a los tres días, la uresis inicial fue

de 1 500cc.⁽¹⁾

Jean Dausset en 1916 describió el complejo mayor de histocompatibilidad y sus mecanismos inmunológicos, descubriendo la razón por la cual los autoinjertos si eran aceptados y los aloinjertos rechazados, recibiendo premio nobel de medicina en 1980. Carl Landsteiner en 1901 descubre los

grupos sanguíneos y Rh, ganador en 1930 del premio nobel de la medicina (2).

En 1933 el cirujano Yu Yu Voronoi realiza el primer trasplante de humano a humano, sin tener éxito, intentando el procedimiento en 5 ocasiones (3).

En 1944 que Medawar describe el rechazo de piel injertada en conejos, explicando sus fases y observando que un conejo previamente sensibilizado responde de una manera más rápida y agresiva ante un nuevo injerto y relaciona la pérdida del injerto con fenómenos inmunológicos(1, 3).

El primer trasplante renal exitoso fue logrado en 1954 en el Peter Bent Brigham Hospital, el equipo de trasplante encabezado por el doctor John P. Merrill y los

doctores Joseph Murray, Hartwell Harrison. Se realizón los hermanos Herrick, (gemelos idénticos). Cinco años después ya habían realizado 7 trasplantes en gemelos idénticos, con el antecedente del complejo mayor de histocompatibilidad y la perdida de injertos por mecanismos inmunológicos utilizaron radiación corporal total en el receptor de un gemelo no idéntico, logrando sobrevivir 20 años, siendo esta la primera ocasión en la que se rompió con éxito la barrera inmunológica. (1, 4)

Posterior a múltiples experimentos en busca de medicamentos que evitaran el rechazo en 1962 se descubre la azatioprina y en 1969 se descubre en el hongo *Tolypocladium inflatum* de donde ese extrae la ciclosporina,

medicamento que vino a revolucionar la terapia inmunosupresora, aumentando la sobrevida del injerto renal de manera extraordinaria ⁽⁵⁾.

En México en el año de 1963, el primer trasplante exitoso se realizó en el Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), por los doctores Manuel Quijano, Regino Ronces, Federico Ortiz Quezada y Francisco Gómez Mont con sobrevida 6 años, en 1971 se une a la tarea el Instituto Nacional de Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”⁽²⁾.

En el año 2003 inicia sus funciones el Centro Nacional de Trasplantes con la finalidad de legislar y regular las donaciones y trasplantes a nivel nacional y cuenta con el registro nacional de trasplantes que actualmente cuenta con 10, 602 personas que esperan recibir un trasplante renal ⁽⁶⁾, en 1963 se tienen registrados 3 trasplantes renales, en el año 2013 se realizaron 2707, de los cuales son donador vivo 1960 pacientes y 747 de donador fallecido ⁽⁷⁾. Siendo este el estado actual de los trasplantes renales en México, se ha logrado mejoría en este tratamiento, sin embargo falta un largo camino por recorrer, ya que la tasa de donación de paciente fallecido en México es de 3.1 por millón de habitantes, una tasa bastante pobre, y muy mala comparada con otros países como España, donde sobrepasa el 40 por millón de habitantes ⁽⁸⁾.

Enfermedad renal crónica terminal.

Tabla 1. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica

Factores de susceptibilidad: Incrementan la posibilidad de daño renal

Edad avanzada
 Historia familiar de ERC
 Masa renal disminuida
 Bajo peso al nacer
 Raza negra y otras minorías étnicas
 Hipertensión arterial
 Diabetes
 Obesidad
 Nivel socioeconómico bajo

Factores Inicladores: Inician directamente el daño renal

Enfermedades autoinmunes
 Infecciones sistémicas
 Infecciones urinarias
 Litiasis renal
 Obstrucción de las vías urinarias bajas
 Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINE
 Hipertensión arterial
 Diabetes

Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal

Proteinuria persistente
 Hipertensión arterial mal controlada
 Diabetes mal controlada
 Tabaquismo
 Dislipemia
 Anemia
 Enfermedad cardiovascular asociada
 Obesidad

Factores de estadio final: Incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal

Dosis baja de diálisis (KtV)²
 Acceso vascular temporal para diálisis
 Anemia
 Hipoalbuminemia
 Derivación tardía a Nefrología

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica.

² KtV: K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo; V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la suficiencia de la dosis de diálisis.

Definición.- presencia por 3 meses o más de lesión renal, por anormalidad funcional o estructural responsable del descenso de la tasa de filtrado glomerular de 60/ml/min/1.73m² (9,10,11) La lesión renal se puede poner de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en sedimento urinario o a través de técnicas de imagen (12).

La etiología es muy variada y se pueden agrupar en enfermedades vasculares, enfermedades glomerulares primarias, enfermedades glomerulares secundarias, enfermedades tubulointersticiales y uropatías obstructivas.

La causa más común en México es la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) (13) México tiene una de las

prevalencias más elevadas de diabetes mellitus a nivel mundial y se estima que en los siguientes 30 años aumentara un 250%, en 2005 la prevalencia reportada era de 25% en población entre 25 y 40 años (Correa- Rotter, 2005) ⁽¹³⁾.

Es clara la limitación funcional de este tipo de pacientes, pues existe afección de la esfera, psicológica, social y económica, terminando no solo por afectar al paciente sino afecta también sus relaciones interpersonales, desde el abandono su pareja, hasta la pérdida del sostén económico familiar, las implicaciones sociales que tiene el perder un trabajador y un total dependiente del gobierno, sin omitir el claro impacto económico, como ejemplo España donde se estima que gastan 800 millones de euros anuales en el tratamiento de las fases más avanzada ⁽¹²⁾.

Tabla Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizados)

Ecuación CKD-EPI

Etnia blanca:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dl FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Varones

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dl FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration;

FGe: filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m²);

IDMS: espectrometría de masas-dilución isotópica;

Los factores de riesgo de la ERCT son muy variados (tabla 1⁽¹²⁾) estos pueden aumentar la susceptibilidad, iniciar, progresar, empeorar el daño renal, así como aumentar directamente la morbi-mortalidad. Nunca se debe

basar el diagnóstico en una única determinación del filtrado glomerular y/o albuminuria. (10, 11, 12)

La prevención de la ERCT se basa en mantener la enfermedad de base en metas terapéuticas, algunas de ellas las resumiré en los siguientes diez puntos.-

- Evitar y tratar adecuadamente la deshidratación.
- Evitar y tratar adecuadamente la hipotensión arterial.
- Mantener en metas la hipertensión arterial.
- Tratar la anemia.
- Controlar la diabetes mellitus.
- Controlar el lupus eritematoso.
- Controlar la gota.
- Controlar infecciones renales.
- Evitar neurotóxicos.
- Corregir obstrucción urinaria.

Dentro de los signos y síntomas principales, al inicio puede existir poliuria (baja capacidad de concentración urinaria), posteriormente oligo-anuria, nicturia, hipertensión arterial, anemia, náusea y vómito, gastritis urémica, hematemesis, melena, diarrea, estreñimiento, edema, disnea, arritmias, plétora yugular, hepatomegalia, frote pericárdico, derrame pleural, neumonía, disminución de libido, impotencia sexual, amenorrea, neuropatía periférica, convulsiones, ceguera, anemia, petequias, prurito, hematomas,

palidez/café oscuro, ansiedad, depresión, escarcha urémica, muchos de los anteriores parte del síndrome urémico grave, que puede llegar a ocasionar la muerte del paciente. Dando la mayoría de estas manifestaciones con tasa de filtrado glomerular por debajo de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (10, 11, 12,13). La estimación del filtrado glomerular, puede realizarse mediante estudios de laboratorio o ecuaciones, las más exactas son las ecuaciones y de estas la mejor hasta el momento es la CKD-EPI (Tabla 2⁽¹²⁾). Basados en el resultado de estas fórmulas se tienen diversos estadios de la ERCT, modificados por la gravedad de la albuminuria (Tabla 3⁽¹²⁾). La terapia sustitutiva renal se basa en tres métodos la diálisis peritoneal (DP), la hemodiálisis (HD) y el trasplante renal (TR) no existe una clara ventaja global de la primera contra la segunda, sin embargo el trasplante renal tiene una clara ventaja sobre los otros métodos sustitutivos, tomando en cuenta diversos factores como sobrevida, calidad de vida, social y económico, es claro que es más barato y más productiva una persona con trasplante renal

que una en D.P. o H.D. En México la terapia sustitutiva más utilizada es la diálisis peritoneal (país en el mundo que más utiliza este método) con aproximadamente el 74%, mientras que el 26% se encuentra en HD, hecho que ejemplifica como factores no médicos han favorecido la gran utilización de la primera ⁽¹³⁾ ya que es el único tipo de tratamiento renal sustitutivo (TRS) disponible para mucho pacientes debido a que fue la principal modalidad ofrecida y la única cubierta por el sistema de seguridad social e instituciones públicas de salud. Anteriormente se creía que podía ser implementada por médicos sin entrenamiento nefrológico. Sin embargo actualmente es evidente que una adecuada terapia de DP requiere personal médico, técnico y de enfermería altamente capacitada, este gran esfuerzo por brindar atención a un gran número de pacientes tuvo resultados muy pobres, porque una mala técnica implica deterioro en la sobrevida del paciente y eleva la morbi-mortalidad ⁽¹³⁾.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal

Tabla 3. Estadios de la enfermedad renal crónica terminal

Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m ²)	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (proteinuria) (> 300 mg/g)
1	> 90	No ERC a no ser de presentar hematuria, alteraciones en la imagen o en la anatomía patológica		
2	60-89			
3a	45-59		*	
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

■ Remisión a Nefrología.

■ Control por Atención Primaria.

■ *Control por Atención Primaria monitorizando con mayor frecuencia (cada 3-6 meses). Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FGe entre 30-45 ml/min/1,73 m² en < 70 años.

crónica terminal ⁽¹⁴⁾, comparado con pacientes que permanecen en diálisis y en lista de espera, los enfermos trasplantados tiene una mayor sobrevida⁽¹⁵⁾, mayor calidad de vida⁽¹⁶⁾ y consumen menos recursos sanitarios. La supervivencia a un año mostrada en el registro de la UNOS es superior al 90%. Sin embargo, tras cinco años de seguimiento, alrededor del 30% de pacientes han perdido el injerto o han muerto con el injerto funcionando. Después de 10 años, la supervivencia estimada no es mayor del 50%. Según datos del *Collaborative Trasplant Study*, la vida media de los primeros injertos renales es de 13 años, y un 31% sobrepasa los 20 años. Las causas más frecuentes de pérdida de los injertos en los primeros 3 meses son el rechazo agudo, problemas técnicos y el riñón no funcionando. Las pérdidas tardías se deben a nefropatía crónica del trasplante y a la muerte con injerto funcionando, sobrevidas muy por encima de la diálisis y la hemodiálisis ⁽¹⁶⁾.

Muerte Encefálica

En México existe una donación cadavérica muy pobre de apenas 3.3 por millón de habitantes ^(6, 7) bajísima para la necesidad de órganos del país, no es ni el 10% en comparación de España que es el país que actualmente tiene la mayor tasa de donación (44.9 por millón de habitantes)⁽¹⁷⁾, dejando claro la falta de cultura de donación Mexicana. A pesar de la menor sobrevida de los injertos renales de donantes fallecidos comparados con los injertos de donantes vivo relacionado, se prefiere aumentar la tasa de donación cadavérica por disminuir el riesgo presente en la nefrectomía del

paciente donador, además de ser una fuente de hasta 8 órganos en la donación multiorgánica, sin mencionar la obtención de piel, hueso, cartílago, ligamentos, vasos sanguíneos ⁽¹⁹⁾.

La muerte encefálica se define como la pérdida irreversible, por causa conocida, de las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de hemisferios cerebrales como de tronco encefálico ⁽¹⁸⁾, en 1995 se publican los criterios clínicos de muerte encefálica (academia americana de neurología) y requisitos como; establecer la causa inmediata e irreversible del coma, excluir presencia de fármacos depresores del sistema nervioso central y relajantes musculares, alcanzar una temperatura corporal normal (+ 36 grados centígrados), mantener una presión arterial sistólica normal (+ 100mmHg), para el diagnóstico clínico se incluyen los siguientes datos.- ⁽¹⁸⁾

- Coma (Glasgow de 3)
- Ausencia de reflejos de tallo.-
 - Pupilar (fotomotor y consensual), movimientos oculares (oculocefálicos y oculo-vestibular) corneal, mandibular, faríngeo (náuseoso), traqueal (túsigeno).
- Prueba de apnea.- ausencia de patrón respiratorio tras un estímulo supramáximo (Pa CO₂ 60mmHg) del centro respiratorio ⁽¹⁹⁾
 - Prerrequisitos
 - Temperatura mayor a 36 grados centígrados.
 - Presión arterial sistólica mayor a 100mmHg.

- Euvolemia
- Presión arterial de dióxido de carbono de 25-45 mmHg.
- Presión arterial de oxígeno mayor a 200mmHg.

Fisiopatología

Habitualmente la muerte encefálica coincide con isquemia de la medula espinal con herniación cerebral y episodio hipertensivo (tormenta adrenérgica) seguida de hipotensión severa con descenso brusco de frecuencia cardíaca y temperatura como resultado de la desactivación del sistema nervioso simpático. Se acentúa la vasodilatación, bajos niveles de catecolaminas séricas y pérdidas de estimulación cardíaca. La liberación de mediadores proinflamatorios, radicales libres de oxígeno y desequilibrio hidroelectrolítico ocasionan inestabilidad del potencial donador, culminando en paro cardíaco. Siendo la hipotensión arterial la principal causa de pérdida de órganos con fines de trasplante ^(20, 21).

Las dos metas básicas para conservación de paciente con muerte encefálica son mantener una adecuada perfusión y oxigenación⁽²¹⁾.

Como ya se mencionó al inicio de la muerte encefálica puede existir un periodo de hipertensión si la tensión arterial media es mayor a 90, se administrara un beta bloqueante de acción corta como el esmolol, a dosis de 100-300mcg/kg/min ⁽²⁰⁾.

Dentro de las causas de inestabilidad la principal es la hipovolemia, para lo cual el objetivo es llevar la PVC a 10^(20, 21), para lograr una presión arterial sistólica de 100 mmHg, lo cual se logra mediante cargas de líquidos parenterales de 200 a 300cc de cristaloides, prefiriendo solución salina al

0.9% (siempre y cuando no exista hipernatremia por diabetes insípida) o ringer lactato o glucosa al 5%. Una vez optimizada la precarga sin sobrepasar los límites de PVC, si el donante persiste hipotenso la misma puede ser secundaria a disfunción miocárdica y/o vasoplejia, donde está indicado el apoyo con dopamina a dosis de 2 a 10 mcg/kg/min para favorecer vasodilatación renal (dosis dopa), el aumento de esta dosis aumenta tensión arterial pero afecta la perfusión tisular. La dobutamina está indicada si existe bradicardia con compromiso hemodinámico y/o disfunción miocárdica a dosis de 5-15 mcg/kg/min. Como terapia de rescate posterior a metas de volemia y uso de dopamina y dobutamina puede usarse noradrenalina a dosis menores a 0.05 mcg/kg/min, minimizando su uso por sus efectos vasoconstrictores esplácnicos^(20, 21). Para mantener un control óptimo debemos monitorizar la uresis horaria, ionograma y electrolitos urinarios^(19, 20). La poliuria se observa en un 72.5% en la muerte encefálica⁽²⁰⁾, la principal etiología es la diabetes insípida neurogénica (edema, infarto o necrosis hipófisis ocasiona falta de secreción de ADH), su diagnóstico se hace con un volumen urinario mayor 7 ml/kg/hr, hipernatremia mayor a 150mEq/L osmolaridad urinaria baja y una osmolaridad sérica mayor a 310 mOsm/L, puede presentarse además hipokalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia que disminuyen la contractilidad miocárdica y generar arritmias que deben ser tratadas con las mismas especificaciones dictadas por el ACLS. El tratamiento para la Diabetes insípida neurogénica es sustitución hormonal con desmopresina prefiriendo en muchos centros es la intranasal con 2 disparos cada 12 horas⁽²¹⁾.

La temperatura corporal tiende a disminuir, es preciso prevenir esta disminución ya que instalada por debajo de 32 o 30 grados centígrados ocasiona hipotensión y alteraciones en la conducción cardiaca, además de otros efectos hepáticos, renales, coagulación ⁽²¹⁾.

Existen múltiples alteraciones asociadas al eje hipotálamo-hipófisis, con pérdida del control sobre la tiroides y suprarrenales. Por esta razón en muchos centros hospitalarios prefieren realizar sustitución hormonal con esteroides, hormona antidiurética y hormonas tiroideas al momento del diagnóstico de la muerte encefálica. Wood K y cols. Proponen la combinación de remplazo hormonal a base de insulina en infusión con glucosa 50% a un ritmo de 1U/h más vasopresina 1 U en bolo y una infusión de 0.5-4 U/h más metilprednisolona a 15mg/kg repetido en 24 horas más tiroxina 20 mcg bolo con infusión de 10 mcg/kg/h⁽²⁰⁾.

Se recomienda también el uso de antibióticos profilácticos ^(18, 21), el uso de ceftriaxona, amoxicilina más ácido clavulánico o levofloxacino, siempre tomando en cuenta la flora local ⁽²¹⁾.

El diagnóstico de muerte encefálica es 100% clínico, pero para fines legales es imprescindible, contar con estudios de gabinete que apoyen el diagnóstico, como es el electroencefalograma, potenciales evocados, angiografía cerebral etc... ⁽²⁰⁾.

SISTEMA HLA HE INMUNOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES.

Desde 1952 que Jean Dausset mencionó por primera vez la conformación del HLA y su participación en el rechazo de órganos trasplantados,

demostrado por Joseph Murray en 1954 en gemelos univitelinos, documentando con esto que el sistema inmune era la clave para el trasplante óptimo de órganos y tejidos⁽²²⁾. El avance en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en el alorreconocimiento y en los elementos efectores de la respuesta inmunitaria, en los mecanismos de inmunoregulacion, ha consolidado el trasplante renal⁽²³⁾.

Son numerosas y algunas muy complicadas las bases inmunológicas sobre los trasplantes renales. Los Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. Con un elevado polimorfismo genético el CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas, es extremadamente baja la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos⁽²³⁾.

Los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico en el ser humano (antígeno leucocitario humano) se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. Los más relevantes codifican dos tipos de

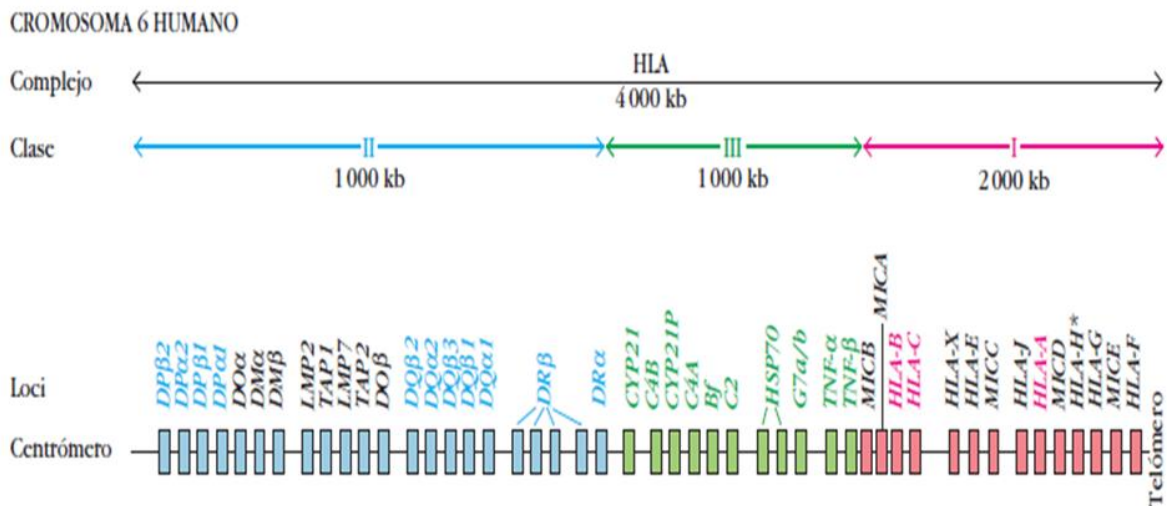


Figura 1

antígenos con distinta función biológica: los de clase I (locus A, B y C) y los de clase II (locus DR, DP, DQ) ⁽²³⁾ (figura 1).

Genes MHC clase I: codifican glicoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas; la principal función de los productos génicos clase I es la presentación de antígenos péptidos a células T Cooperadoras.

Genes MHC clase II: codifican glicoproteínas que se expresan sobre todo en células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B), donde presentan péptidos antigénicos procesados a células T Helper.(figura 2)

Genes MHC clase III: codifican, además de otros productos, varias proteínas

Secretadas que desempeñan funciones inmunitarias, inclusive componentes del

Sistema de complemento y moléculas relacionadas con la inflamación ⁽²⁴⁾.

Cada grupo de alelos se denomina haplotipo. Un individuo hereda un

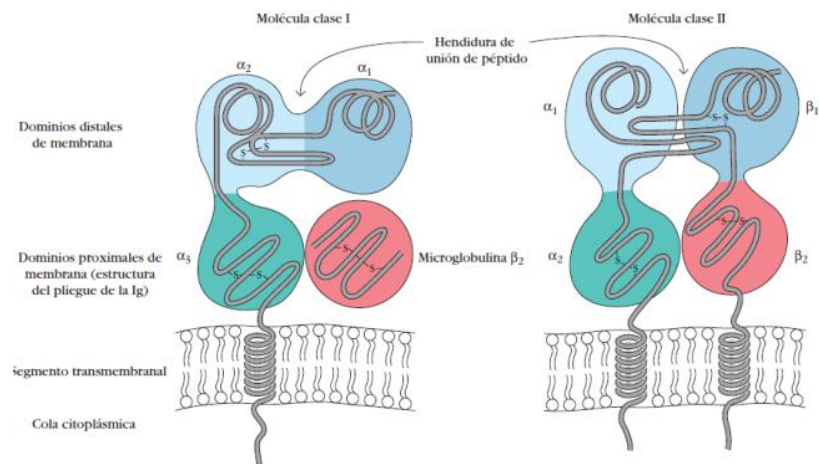


Figura 2. Moléculas clase I y II

haplotipo de la madre y un haplotipo del padre. Los alelos se expresan de manera codominante; es decir, en la misma célula se expresan productos génicos maternos y paternos ⁽²⁴⁾. (Figura 3) Por lo mencionado anteriormente se puede observar que los genes del CMH despliegan un notable polimorfismo, en el genoma humano los genes clase I y II se identificaron más de 200 variantes alélicas ⁽²⁵⁾.

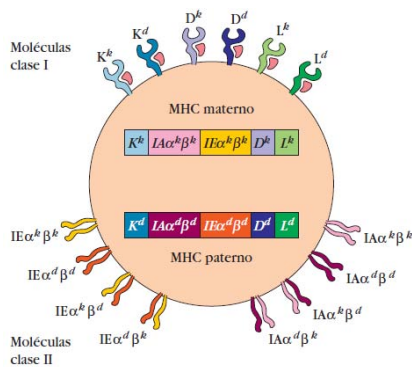


Figura 3.- Expresión codominante

Bases inmunitarias del rechazo.-

El grado de inmunoreacción a un injerto varía con el tipo de este.-

- Autoinjerto.- tejido propio trasferido desde un sitio del cuerpo hacia otro en el mismo individuo.

- Isoinjerto.- tejido transferido entre individuos idénticos desde el punto de vista genético (gemelos monocigóticos)
- Aloinjerto.- tejido transferido entre miembros genéticos diferentes de la misma especie.
- Xenoinjerto.- tejido trasferido entre especies diferentes.

Los autoinjertos y los isoinjertos suelen ser bien aceptados, gracias a la identidad genética entre injerto-huésped. Ya que el aloinjerto es diferente desde el punto de vista genético al hospedador, por lo general el sistema inmunitario lo reconoce como extraño y lo rechaza. Desde luego, los xenoinjertos suscitan una reacción intensa de rechazo. Además los

aloinjertos manifiestan especificidad y memoria, en consecuencia se rechaza con más prontitud un injerto aplicado a un individuo previamente sensibilizado^(24, 25). Para el rechazo son fundamentales las células T (subpoblaciones CD₄ y CD₈) un individuo que carezca de estas, es incapaz de rechazar un órgano ⁽²⁴⁾.

El reconocimiento alogénico se produce en los ganglios linfáticos del receptor, por la migración de las células dendríticas del donante de tres formas.-

1. Reconocimiento directo.- las moléculas del sistema HLA del donante son reconocidas directamente sobre las células presentadoras de antígeno (APC) del donante. No precisa de procesamiento antigénico ⁽²⁶⁾.
2. Reconocimiento indirecto.- las moléculas de HLA del donante son procesadas por las APC del receptor⁽²⁶⁾.
3. Mediante células natural Killer.- las células natural natural Killer y linfocitos citotóxicos reconocen el polimorfismo HLA mediante los receptores KIR (Killer Inhibitory Receptor)⁽²⁷⁾.

Mecanismo de rechazo.-

El reconocimiento antes mencionado activa diferentes tipos celulares ⁽²⁷⁾.-

1. Linfocitos colaboradores (TH1), secretan IL-2 e IFN γ. Son los primeros en activarse en la respuesta alogénica, facilitan la expansión clonal y la respuesta inflamatoria.

2. Linfocitos colaboradores (TH2), secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Colaboran en la producción de Ig.
3. Linfocitos T citotóxicos (CTL), generalmente CD8 y CD4, con actividad citolítica, destruyen a otras células por mecanismos que implican fragmentación del ADN.
4. Linfocitos B aloantigenicos específicos que producen Ig.

Estas células desencadenan una respuesta con dos componentes; celular y humoral. De las dos la primera, es difícil monitorizar y relativamente sensible a inmunosupresores clásicos. La segunda solo es evidente en una cuarta parte de los receptores, fácilmente monitorizable in vitro, y se inhibe poco por los inmunosupresores clásicos ⁽²⁷⁾.

Componente celular.-

Linfocitos T citotóxicos específicos, CD8 y CD4, inducen fragmentación de ADN y apoptosis de la célula diana ⁽²⁶⁾.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las células con receptores para la Fc de las Ig, los pueden utilizar como elementos de reconocimiento, provocando lisis ⁽²⁶⁾.

Activación de NK, detectan la ausencia de HLA propio, y desencadenan actividad citotóxica natural ⁽²⁶⁾.

Componente humoral.-

La célula presentadora de antígeno se pone en contacto las moléculas del HLA del donante con las células T del receptor, las cuales activan a células B, que forman anticuerpos específicos contra el HLA del donante⁽²⁶⁾. Estas células contienen un receptor en su membrana específico para estas células el cual tiene el nombre de CD 20.

Tipos de rechazo.-

- ❖ Hiperagudo.- Rechazo mediado por anticuerpos preformados en el receptor, generalmente en las primeras 48 horas, que ocasiona microtrombosis masiva del injerto, de componente eminentemente vascular, con vasculitis e infiltrado perivascular. Los anticuerpos preformados se pueden producir de forma natural, como es el caso de las ABO isohemaglutininas, o desarrollarse en el paciente por sensibilización a través de trasplantes previos, transfusiones de sangre o embarazo. La monitorización de anticuerpos se realiza in vitro enfrentando el suero del receptor a un conjunto de células procedentes de individuos de alelos HLA conocidos, lo que se conoce como anticuerpos frente a panel o PRA. En el momento previo al trasplante con un donante concreto se confirma in vitro si los anticuerpos del receptor reaccionan con alguno de los antígenos HLA del donante, mediante una prueba cruzada ^(22, 24, 27). El rechazo acelerado, de características patológicas similares al Hiperagudo, aparece en la primera semana postrasplante ⁽²⁴⁾.
- ❖ Rechazo agudo.- Mediado fundamentalmente por la reacción de células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano

trasplantado. Apareciendo generalmente en la primera y duodécima semana postrasplante, aunque puede aparecer después de meses e incluso años, si aparece después del tercer mes se denomina rechazo agudo tardío. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y 2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría se produce en los primeros meses postrasplante. En general se asocia a alteraciones funcionales, en el caso de trasplante renal, aumento de creatinina plasmática, pero la biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo (RA). Las lesiones que aparecen durante el RA son potencialmente reversibles, pero en ocasiones se mantienen y determinan una forma de rechazo que puede evolucionar hacia las formas de rechazo crónico. La incidencia de RA es variable, pero en general se acepta en el trasplante renal un 10-20%. En la actualidad rara vez un RA ocasione fallo del injerto trasplantado, ya que los tratamientos inmunosupresores disponibles permiten revertir la mayoría de estos episodios. Sin embargo el RA de aparición tardía es de peor pronóstico, posiblemente por qué obedece a mecanismos inmunológicos distintos, pero también porque su diagnóstico y tratamiento se suelen retrasar^(26, 27). En general, se considera que el RA tiene un impacto negativo en los resultados del trasplante, ya que favorece el desarrollo de rechazo crónico⁽²⁶⁾.

El diagnóstico se puede basar en ultrasonido, aunque el estándar de oro es la biopsia. Existen dos tipos de rechazo desde el punto de vista histológico: tubulointersticial y vascular, con cuatro graduaciones cada uno: incipiente, grado I, II y III (clasificación de BANFF). La clasificación de Banff fue realizada

en 1991 en Canadá, para estandarizar la nomenclatura y criterios histológicos para diagnosticar el tipo de rechazo y dar el tratamiento adecuado con el fin de prolongar la sobrevida del injerto. Desde el punto de vista histológico en el rechazo humoral se presenta una vasculitis asociada a una extensa necrosis del parénquima renal, en el rechazo agudo celular existe una infiltración intersticial de células mononucleares ⁽²⁷⁾.

Clasificación ⁽²⁷⁾.-

Tipo I.- tubulitis

- IA.- infiltrado intersticial significativo (+ 25% de parénquima afectado) y tubulitis moderada focal (t2).
- IB.- infiltrado intersticial significativo (+25% de parénquima afectado) y tubulitis severa focal (t3).

Tipo II.- rechazo vascular con arteritis de la íntima.

- IIA.- arteritis leve a moderada (v1).
- IIB.- arteritis severa, existe +25% de compromiso del área luminal(v2)

Tipo III.- arteritis transmural con cambios fibrinoides y necrosis, células de musculo liso más inflamación linfocítica (v3).

Los síntomas clásicos son fiebre, oliguria, dolor en área de injerto, a veces únicamente existe un aumento de creatinina sérica, el principal diagnóstico diferencial es la toxicidad por calcineurínicos, otras sin función renal, y el paciente presenta necrosis tubular aguda (NTA), el diagnóstico es más complicado, ya que si la oliguria persiste hay que realizar una biopsia para

confirmar que se trata de un RA sobreimpuesto a una NTA y descartar nefrotoxicidad por calcineurínicos, cuyo efecto vasoconstrictor también puede prolongar la NTA.^(24, 26)

- ❖ Rechazo crónico.- La definición no se ha establecido con exactitud, se caracteriza por un deterioro lento, progresivo y gradual de la función del injerto, cuyo inicio suele ser asintomático en la mayor parte de los casos. Clínicamente se puede apreciar un deterioro gradual y lento de la función renal acompañado de proteinuria e hipertensión arterial. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hipertensión arterial (estenosis de la arteria renal del injerto), nefrotoxicidad crónica por calcineurínicos, glomerulonefritis de novo o de recidiva. Actualmente se tiende a sustituir el término rechazo crónico por.- nefropatía crónica del injerto. La prevalencia de nefropatía crónica del injerto es de 15-35% a 5 años. Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico, como son la infección por citomegalovirus (CMV), nefrotoxicidad crónica por inmunosupresores, alteraciones del metabolismo lipídico, hipertensión arterial, necrosis tubular aguda, grado de incompatibilidad HLA, grado de inmunosupresión y episodios previos de rechazo agudo (numero, intensidad, corticoresistencia). Aunque hoy se considera que con el TR, se puede alcanzar una supervivencia del injerto al año en torno al 90%, la pérdida posterior del injerto, con una tasa de aproximadamente 5%, sigue constituyendo un problema de difícil solución. En la actualidad no se dispone de una terapia eficaz para el tratamiento del rechazo crónico, la prevención y control de estos factores juegan un papel fundamental para disminuir el fracaso del órgano injertado⁽²⁹⁾.

Inmunosupresión en el trasplante renal.

Es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar infecciones oportunistas ⁽²⁹⁾.

En la imagen 1 y 2 se muestra un esquema con la inmunología del

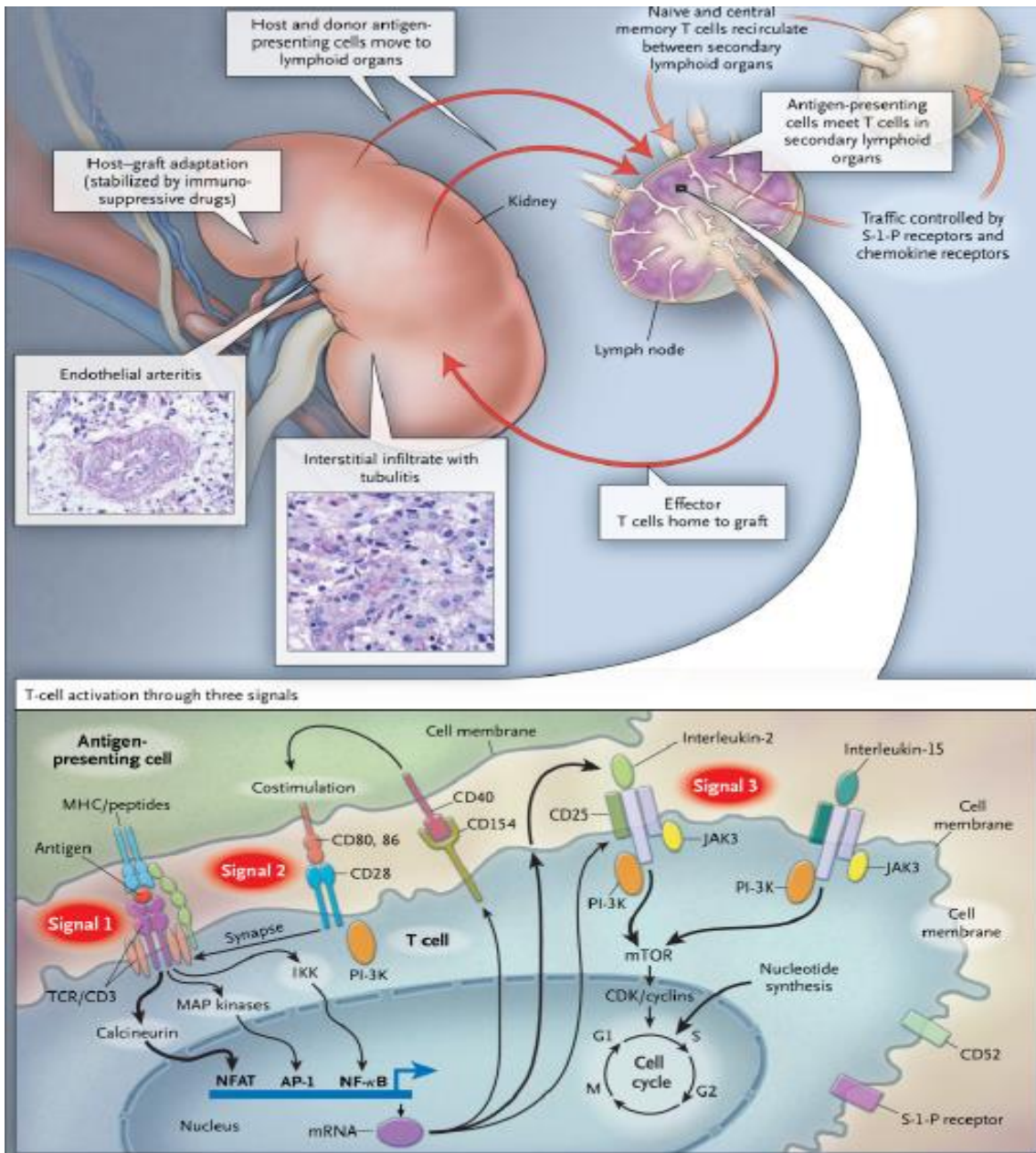


Imagen 1

N ENGL J MED 351:26 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 23, 2004

trasplante renal y el mecanismo de acción de los inmunosupresores.

Corticoides.- su principal acción es la inhibición de la síntesis de la IL-1, la cual activa a las células T cooperadoras, la IL-6 que activa a los linfocitos B, el factor de necrosis tumoral e interferón gamma, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral ⁽³⁰⁾. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficiencia inmunosupresora. Indicados en la prevención (dosis de inducción y mantenimiento) y tratamiento de rechazo agudo. En General la dosis inicial es de 0.5 a 1 mg/kg/día. Complementada con una dosis de choque intraoperatoria de 125-500mg día por 3 días. En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar niveles de mantenimiento de 5-10mg/día a los 3 meses de evolución ⁽³¹⁾.

En el tratamiento del rechazo agudo se utiliza dosis de 250-1000mg día durante 3-6 días. No se recomienda superar una dosis total de 3 gramos ⁽³¹⁾. Sus efectos adversos son frecuentes y potencialmente graves, los mas destacados son.- aumento de susceptibilidad a infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglicemia, HTA, dislipidemia, ulcera péptica, hirsutismo y facies cushingoide. A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea ^(30, 31).

- ❖ Azatioprina.- derivado imidazolico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por lo tanto de linfocitos T. Se metaboliza en el hígado y la dosis inicial es de 1.5-2 mg/kg cada 24 hrs en una o dos tomas vía oral. Se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5mg/kg/día tras las primeras semanas. Actualmente indicado solo en pequeño porcentaje de pacientes,

por sus frecuentes efectos colaterales como mielodepresión y a veces anemia megaloblástica que no siempre responde a tratamiento con vitamina B₁₂ y ácido fólico, puede causar también hepatotoxicidad que mejora al disminuir o suspender el medicamento, a largo plazo aumenta el riesgo de neoplasias. ^(30,31)

❖ Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A y tacrolimus

- Ciclosporina A (CsA).- Se une a la ciclofilina y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La cual participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico para la síntesis de citosinas (IL-2, IFN- γ , IL-4 y TNF- α) con lo que se evita la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados. Se administra por vía oral, la nueva presentación en microemulsión permite una mejor absorción, se distribuye por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo, es metabolizado en el hígado por el citocromo P 450 III-A (por lo que interfiere en el metabolismo de múltiples medicamentos). Está indicado en tratamiento de mantenimiento, se recomienda disminuir o retrasar la dosis en pacientes con NTA. En general se administra entre 5-8mg/kg/día por vía oral en dos tomas. Es necesario monitorizar los niveles sanguíneos, la primera semana se espera un nivel valle de 250-300 ng/ml, y a los 12 meses de 100-200 ng/ml. Este estricto nivel es por su efecto nefrotóxico agudo, originado por una intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado

glomerular. Manifestado por oliguria, insuficiencia renal, HTA, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, lo cual remite al disminuir la dosis. La nefrotoxicidad crónica es más importante y se debe a la exposición continua de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Ocasiona afectación progresiva e irreversible de la función renal. Otros efectos adversos son.- síndrome hemolítico urémico, hepatotoxicidad, hipertrichosis, hiperplasia gingival, temblor, cefalea, convulsiones, artralgias, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hiperuricemia y gota, además de tumores malignos como enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi⁽³⁰⁾

- Tacrolimus.- es un macrolido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la fosfatasa de calcineurina, evitando la formación de IL-2 y otros, por lo que frena el crecimiento de células T y B al interferir la expresión de receptores de IL-4 y síntesis de IL-5. No interacciona con el receptor de TGF- β por lo que es más eficaz en prevención de rechazo crónico de injerto. Los alimentos interfieren con su absorción, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 III-A. Esta indicado en prevención del rechazo agudo (mantenimiento) y en el rechazo agudo resistente a corticoides. La dosis de mantenimiento es de 0.10 a 0.2 mg/Kg en dos dosis o una si se usa la nueva presentación. También requiere de monitoreo sérico, se recomienda mantener entre 8 y 12 ng/ml al inicio y posteriormente 4-8 ng/ml. En la terapia de rescate se usa a mismas dosis de la inmunosupresión

primaria. Sus principales efectos adversos son nefrotoxicidad (similar a la ciclosporina A), intolerancia a glucosa y alteraciones neurológicas (temblor, cefalea, mareo, convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis etc...) además de susceptibilidad a infecciones neoplasias ⁽³¹⁾

❖ Inhibidores de MTOR: Sirolimus y everolimus.

Macrolidos que actúan inhibiendo las señales específicas para las citosinas. Forman un complejo con una inmunofilina. Se una a FKBP-12 (a diferencia del tacrolimus no inhibe la calcineurina). La dosis es de 1 mg cada 12 horas o 3mg por m² superficie corporal. Su principal ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, aunque se pudiera llegar a observar proteinuria, presenta también una menor tasa de infección por CMV, sus efectos adversos más importantes son.- hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia ⁽³⁰⁾.

❖ Antiproliferativos.- derivados de ácido micofenólico (mofetil micofenolato y ácido micofenólico).- inhibe selectivamente la síntesis de novo de purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Indicados en prevención de rechazo agudo y prevención de rechazo crónico. En el hígado se metaboliza a glucoronato de ácido micofenólico y se excreta por la los túbulos renales. Se combina con ciclosporina A, tacrolimus o sirolimus, y se ha propuesto para tratamiento de rescate en rechazo corticoresistente. La dosis habitual es de 500-1000 mg cada 12 horas o 360-750mg cada 12 horas si se usa ácido micofenólico ⁽³¹⁾. Los efectos

adversos mas comunes son gastrointestinales como dolor abdominal, nausea, vomito, diarrea, que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas por día, puede aparecer pancitopenia ⁽³¹⁾.

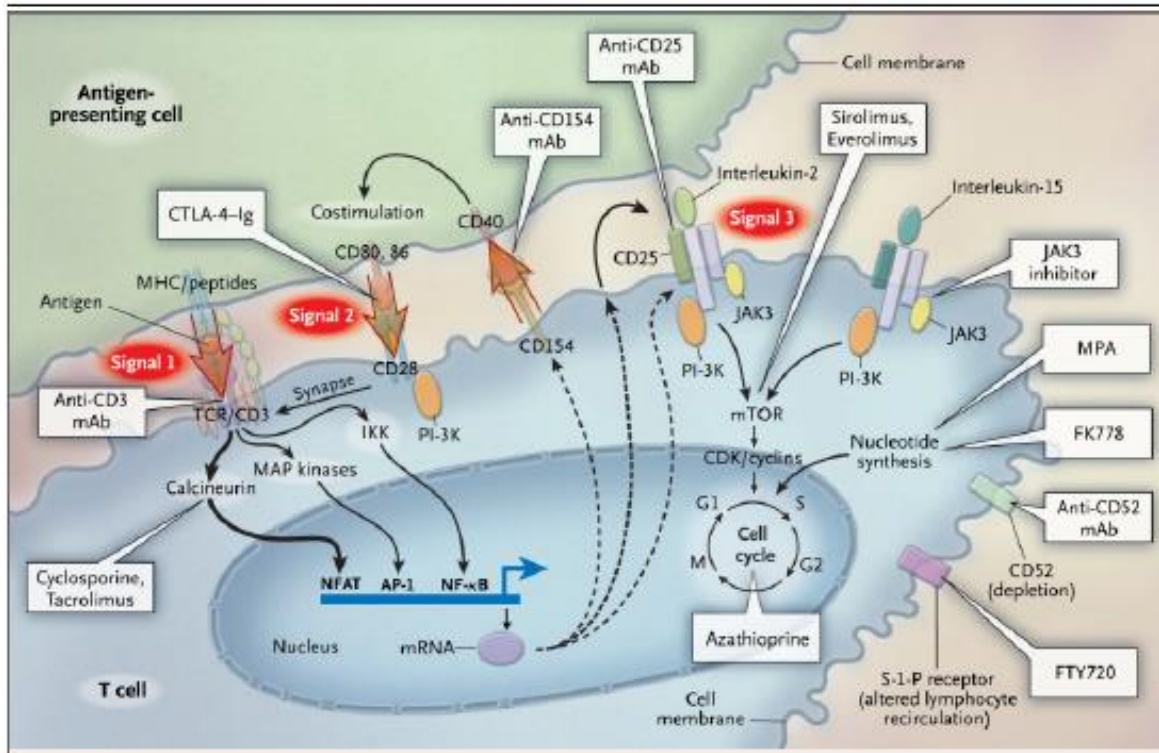


Imagen 2

N ENGL J MED 351;26 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 23, 2004

❖ Nuevos inmunosupresores.-

- Belatacept.- proteína de fusión de segunda generación que bloquea la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD80 y CD86, promoviendo anergia y apoptosis de células T, la necesidad de vía parenteral y aumento en el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa podrían limitar su uso ⁽³¹⁾.

- JAK-3.- posiblemente sustituya los anticalcineurínicos, es un inhibidor de Janus cinasa, los resultados iniciales sugieren que su administración conjunta con micofenolato comporta una inmunosupresión excesiva, con aumento de infecciones por virus BK y CMV⁽³¹⁾.
- ❖ Anticuerpos antilinfocitarios.- Son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria. Se obtienen tras la inmunización del caballo o conejo, con células tímicas o linfoblastos. Están indicados en prevención de rechazo agudo (inducción) en pacientes con alto riesgo inmunológico, o donadores marginales y en tratamiento de rechazo agudo grado II y III de Banff o corticoresistentes. La dosis varía entre 1.5-5 mg/kg/día, por medio de un catéter venoso central en no menos de 6 horas. Evitando su uso con un número de células T absolutas menor a 50 células por microlitro. Sus efectos adversos más importantes son las reacciones anafilácticas, fiebre, escalofríos, predisposición a infecciones oportunistas y proceso linfoproliferativos ⁽³⁰⁾.
- ❖ Anticuerpos monoclonales.- son producto de la hibridación de esplenocitos de ratos inmunizados con un antígeno determinado con células de estirpe mielomatosas, de comportamiento neoplásico, dado su origen murino pueden ser reconocidos como proteínas heterólogas, y crear anticuerpos antimurinos neutralizantes, por lo que en la actualidad se han desarrollado anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, lo que evita la formación de dichos anticuerpos⁽³¹⁾.

- OKT3.- primer anticuerpo(Ab) monoclonar (frente a células CD3) sus bastos efectos adversos limitaron su uso.
- Basiliximab.- Ab quimérico de origen murino, formado por IgG dirigida contra la cadena alfa del receptor de IL-2. Indicado en terapia de inducción, previene expansión clonal del linfocito T, pero no en las células de memoria, por lo que se recomienda su uso con un riesgo inmunológico estándar o bajo. Se usan dos dosis de 20mg por vía IV, al día 0 y 4 después del trasplante. Con lo que se logra saturar el receptor durante 30-45 días ⁽³⁰⁾.
- Daclizumab.- similar al anterior, pero con mas efectos colaterales, actualmente fuera del mercado⁽³¹⁾.
- Rituximab.- Ab monoclonal humanizado frente al antígeno CD20, que inhibe la proliferación de celular e induce apoptosis. Se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento de rechazo agudo humoral. Se administra una dosis de $375\text{mg}/\text{m}^2$, que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses.
- Otros.- Alemtuzumab (no bien utilizado en trasplante renal, con altos efectos colaterales), además de otros en fase de desarrollo como.- anti-CD3, T10B9, 1A-31, anti-CD4 ⁽³¹⁾.

- ❖ Anticuerpos antimoléculas de adhesión.- Odulimomab, AntiLFA.- las moléculas de adhesión intervienen en el reconocimiento antigénico y promueven el acoplamiento de los linfocitos T a su célula diana. Pudieran ser utilizados en controlar la lesión de reperfusión u en el rechazo agudo del injerto ⁽³²⁾.

Inmunosupresión de mantenimiento.-

No hay un consenso sobre la mejor pauta terapéutica que seguir, por lo que se debe individualizar el tratamiento. La inmunosupresión ideal será aquella que evite el desarrollo de fibrosis del injerto y rechazo crónico sin comprometer la vida del paciente.

Para conseguir este objetivo existen diversas estrategias:

- Dosis bajas de anticalcineurínicos, prednisona y micofenolato o inhibidor de mTOR.
- Sustitución de anticalcineurínicos por inhibidor de mTOR asociado a prednisona y micofenolato.
- Suspender esteroides tras 3-6 meses de tratamiento en pacientes con bajo riesgo inmunológico.⁽³²⁾

Tratamiento de rechazo agudo

El tratamiento inicial es a base de pulsos de metilprednisolona a 250-1000 mg al día, por 3-7 días. Se recomienda no pasar los 3 gramos. Cuando el

rechazo es recurrente o corticoresistente se pueden utilizar anticuerpos policlonales como timoglobulina a 1.5-5mg/kg/día ⁽³¹⁾.

Si el rechazo es de tipo humoral se utiliza rituximab además de anticuerpos policlonales y plasmaféresis ⁽³¹⁾.

Existe un alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves en el paciente que ha recibido ciclos sucesivos de tratamiento de rechazo, por lo que deberá tratarse únicamente si la situación clínica del paciente lo permite, siempre poniendo primero al paciente sobre el injerto renal ⁽³¹⁾.

En la siguiente tabla observamos un resumen sobre el uso de inmunosupresores.

Tabla 4. Inmunosupresión: modos de empleo.

Familia terapéutica	Fármaco	Terapia de inducción		Terapia de mantenimiento
		Dosis	Niveles	Niveles -Comentarios
Corticosteroides	Prednisona	125-500 mg 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)		Valorar eliminación progresiva con dosis de 10 mg al tercer mes y 5 mg al sexto. Posible suspensión al año en 75%
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina (S. Neoral)	8-10 mg/kg/d (oral) 3 mg/kg/d (iv)	C-0 = 150-250 ng/ml C-2 = 1400-1800	C0 = 75-150 ng/ml C2 = 400-800 ng/ml
	Tacrólimus (Prograf)	0,2 mg/kg/d (oral) 0,04 mg/kg/d (iv)	10-15 ng/ml	5-10 ng/ml
Inhibidores de la síntesis de nucleosidos	MMF ⁽¹⁾	1-2 g/d	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	EC-MPA ⁽²⁾	620-1440 ng/ml	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	Azatioprina	1-3 mg/kg/d		1-1,5 mg/kg/d
Inhibidores de m-TOR	Sirólimus	2-5 mg/d	5-15 ng/ml	5-10 ng/ml (10-18 si monoterapia) (4 horas tras la CyA)
	Everólimus	1,5-3 mg/d	4-8 ng/ml	-8 ng/ml (8-12 si monoterapia)
Anticuerpos policlonales anti-linfocito	ATG ⁽³⁾	1,25-5 mg/kg/d (5-10 dosis)	Controles de CD4 y hemograma (leucos y plaquetas)	Realizar profilaxis para CMV, VEB
Anticuerpos monoclonales anti-linfocito	OKT3	2,5-5 mg/día 5-10 dosis	Controles de CD3	Realizar profilaxis para CMV y VEB. Mayor riesgo ELPP ⁽⁴⁾
Anti CD25	Baxiliximab	20 mg iv dosis día 0 y día 4		
	Daclizumab	1 mg/kg/día (iv) 2 a 5 dosis cada 15 días.		

(1) MMF = Micofenolato Mofetil (CellCept).

(2) EC-MPA = Ácido micofenólico con cubierta entérica (Myfortic).

(3) ATG = Globulina antitímocito o Timoglobulina.

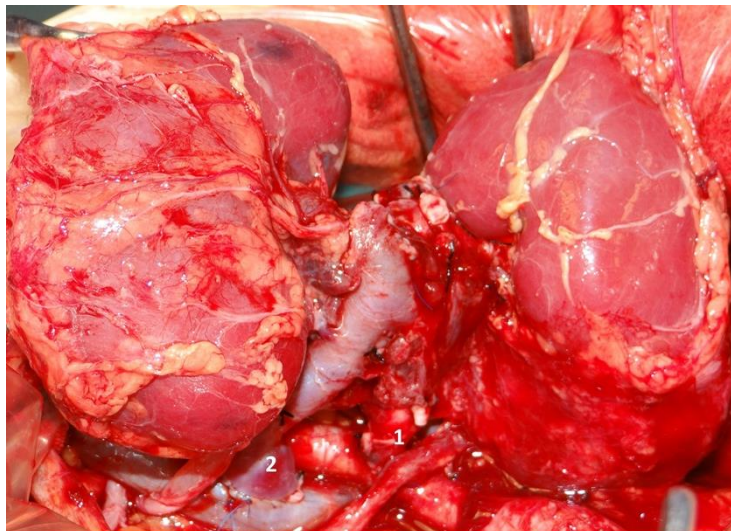
(4) ELPP = Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Complicaciones.-

En los últimos años se han ampliado los criterios clínicos para la aceptación de donantes marginales, aumentando el riesgo de complicaciones quirúrgicas, siendo las más temidas en el posoperatorio inmediato las vasculares, con un alto índice de pérdida de injerto renal como es la trombosis de la arteria renal ⁽³³⁾.

Por ejemplo a mayor edad del donante ay más riesgo de patología vascular entre otros criterios expandidos en los receptores como lo son.- diabetes, obesidad, enfermedad vascular, que pudieran ocasionar complicaciones en la herida quirúrgica, vasculares y urológicas ⁽³⁴⁾. Además los últimos fármacos inmunosupresores han disminuido la tasa de rechazo agudo, pero se asocian a una mayor incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica y urológicas⁽³³⁾.

Está claro que el tomar un riñón de un paciente añoso tiene una sobrevida menor, sin embargo para muchos pacientes puede ser la única manera de recuperar la salud, a pesar de



3.- Imagen donde se observa injerto en bloque revascularizado con adecuada coloración Con anastomosis arterial (aorta (1) con iliaca externa) y venosa (cava (2) con iliaca externa).

tener una menor sobrevida de injerto, esta es mucho más alta que la de un paciente en tratamiento sustitutivo⁽³⁵⁾. En contraste a esto tenemos a los donadores pediátricos, que forman una excelente opción para trasplante ya que se utiliza una técnica en bloque (imagen 3), da al paciente receptor un injerto con dos riñones, los cuales crecen y se ha observado una sobrevida a largo plazo igual a los injertos de donador adulto, pero con mejor función y menos proteinuria⁽³⁷⁾, sin embargo los primeros tres meses postrasplante tienen un alto índice de complicaciones vasculares como lo son.- estenosis de la arteria renal, trombosis de la arteria renal, fistula arteriovenosa, trombosis de la vena renal⁽³⁸⁾.

Las principales causas de muerte en pacientes trasplantados son.- sepsis, neumonía (Tabla 6), enfermedades cardiovasculares, cáncer, daño

hepático. La atención a los factores de riesgo sobre estas patologías es sumamente importante ⁽³⁶⁾. Dentro de las innovaciones en

Tabla 5 <i>Aspectos relacionados con la técnica quirúrgica en 1.341 pacientes adultos receptores de trasplante renal en España en 2004</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Disposición del injerto <ul style="list-style-type: none"> - Fosa ilíaca derecha - Fosa ilíaca izquierda - Ortotópico (fosa lumbar) - Otras 	<ul style="list-style-type: none"> 77,7% 21,2% 0,5% 0,7%
<ul style="list-style-type: none"> • Utilización de <i>pig-tail</i> <ul style="list-style-type: none"> - Días de <i>pig-tail</i> (media ± DE) 	<ul style="list-style-type: none"> 35,1% 21,3 ± 16,5
<ul style="list-style-type: none"> • Cierre de la herida <ul style="list-style-type: none"> - Sutura continua - Sutura con puntos sueltos 	<ul style="list-style-type: none"> 69,6% 30,4%
<ul style="list-style-type: none"> • Anastomosis ureteral <ul style="list-style-type: none"> - Técnica antirreflujo intravesical - Técnica antirreflujo extravesical - Técnica directa 	<ul style="list-style-type: none"> 42,5% 41,3% 16,3%
<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de isquemia fría (h, media ± DE) Tiempo de segunda isquemia caliente (min, media ± DE) 	<ul style="list-style-type: none"> 17,0 ± 5,7 26,8 ± 23

la técnica quirúrgica (tabla 5) una de las más importantes es la extracción del injerto mediante laparoscopia, pura o asistida a mano, la cual es la técnica de elección para la extracción renal de donante vivo, superando la clásica nefrectomía abierta por lumbotomía. Tiene menor demanda analgésica, alta precoz, incorporación laboral más temprana y menor alteración de la imagen corporal ⁽³⁴⁾. Sin embargo también se asocia a una mayor tasa de complicaciones vasculares intraoperatorias, lo que ocasionaría una conversión a técnica quirúrgica abierta.

En España en el año 2004 se realizaron 1341 trasplantes, los cuales fueron seguidos por 12 meses, para identificar las complicaciones más frecuentes ⁽³⁴⁾.-

- Colección líquida perinjerto 13.6%
 - Linfocele 5.7%
 - Hematoma 4.8%
- Vasculares 8.6%
 - Estenosis de art. renal. 3.7%
 - Trombosis art. o venosa 2.9%
- Fístula urinaria 5.7%
 - Ureteral o ureterovesical 4.3%
 - Vesical 1.3%
- Herida quirúrgica 6%
- Herida quirúrgica (infección) 4.8%
- Estenosis- obstrucción 5.5%

- Ureteral 3.8%
- Pieloureteral 1.7%
- Biopsia de injerto complic. 1%

A continuación se observa un cronograma sobre las complicaciones infecciosas en pacientes trasplantados renales ⁽³⁴⁾.

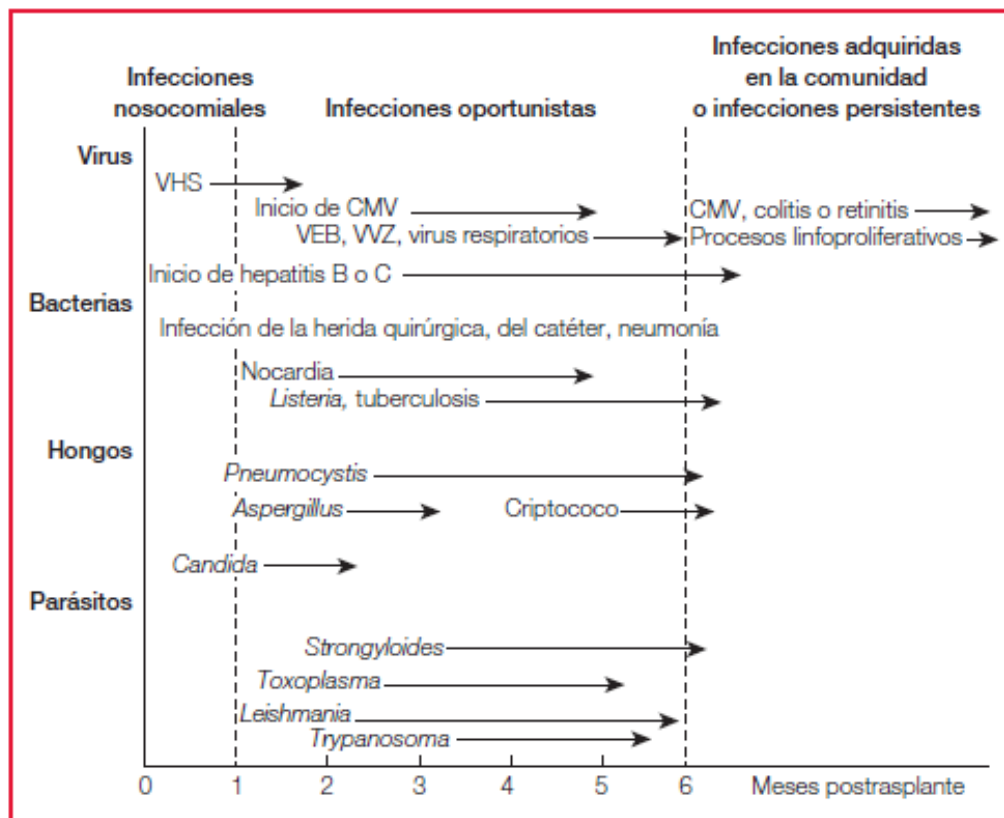


Tabla 6

Cronología de las infecciones después del trasplante renal. CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

CD 20

Antígeno B formado por una fosfoproteína no glicosilada de membrana que es adquirido tardíamente en estadios pre B de maduración y permanece en las células en el resto de su vida madura. Se pierde en la etapa de diferenciación terminal de células B a células plasmáticas. Es positivo en un subgrupo de células T. No en células mieloides. El anticuerpo que funciona mejor en parafina es la clona L26, tiene actividad citoplasmática predominante y en menor grado de membrana. En su procesamiento en inmunohistoquímica se pierde reactividad con la fijación con licor de Bouin. Se recomienda no fijar con Zenker para hacer inmunohistoquímica con este anticuerpo. Es importante que en el postratamiento con anticuerpo CD20, este se torna negativo en la citometría de flujo y se hace débil en la detección por inmunohistoquímica⁽⁴⁷⁾.

La realización de inmunohistoquímica se realiza con fijación con formol, se incluye en parafina, con técnica de peroxidasa y antiperoxidasa, se colocan los anticuerpos específicos para CD20, CD3 y CD8 (Dako, carpintería, CA, USA) con una dilución 1:40. En la siguiente página se observan dos ejemplos de tinción de CD20.

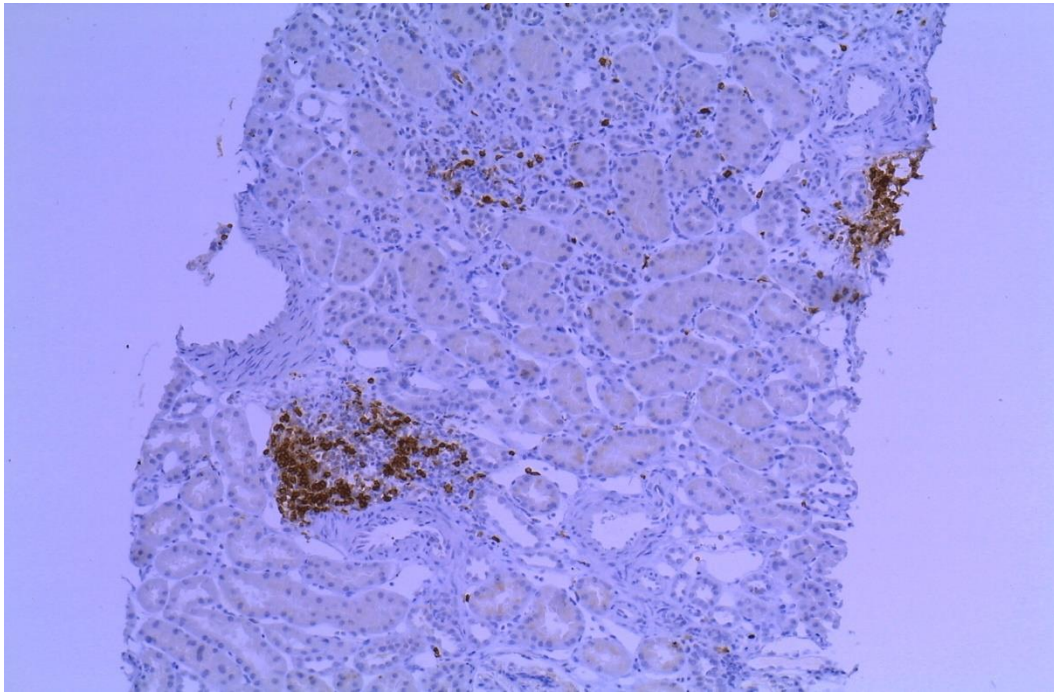


Imagen 1.- Vista panorámica de cúmulos de linfocitos CD20 positivos.

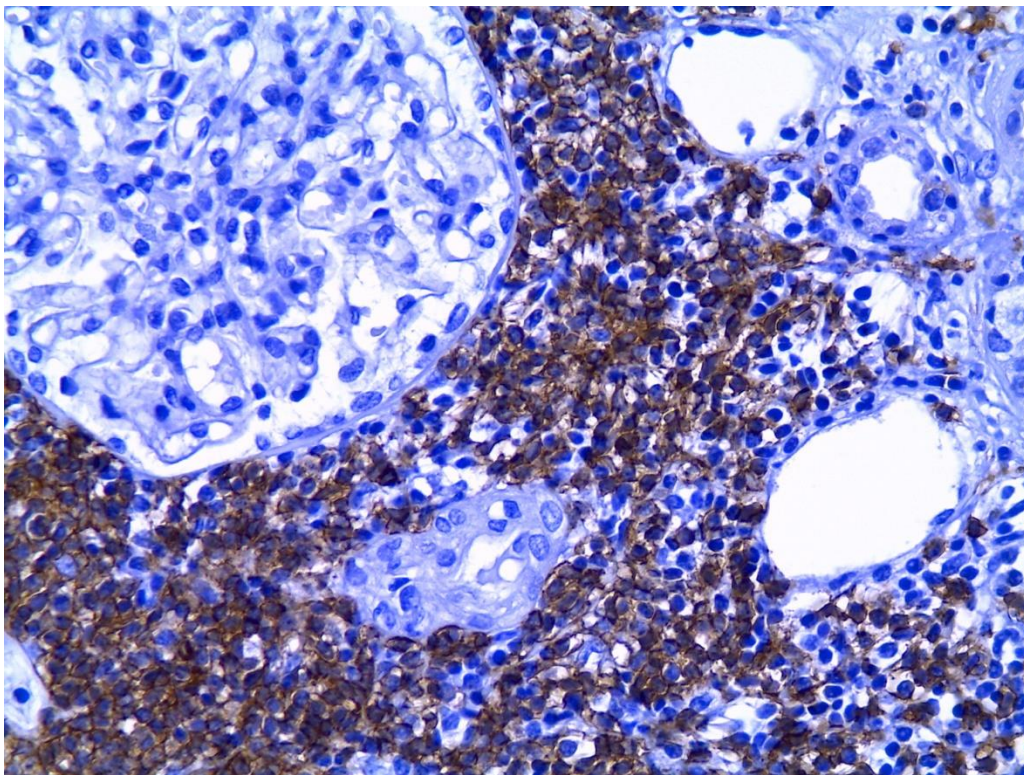


Imagen 2.- Denso infiltrado intersticial de linfocitos CD20 positivos.

4. Antecedentes

Se revisó la literatura de los últimos 15 años, uno de los estudios Benjamin E. Hippen y cols. Realizado en 2005 un estudio con 27 pacientes trasplantados de 1998 y 2001, con biopsias que presentaron rechazo en el primer año, donde se encontró una asociación entre presencia de CD -20 y rechazo agudo celular y disminución de la sobrevida del injerto renal ($p = 0.024$), además se encontró asociación entre la intensidad de la tinción y la intensidad del rechazo y su asociación con resistencia a tratamiento esteroideo (0.015), resultados similares encontraron Muorah MR y cols en 2009 en un estudio de 48 niños de los cuales 35% perdieron el injerto, y presentaban una densidad de más de 300 células con CD 20 positivo, ($p = 0.043$), en diciembre de 2016 Tsai Eileen W y cols publicaron un estudio de 45 biopsias de las cuales 31 tenían rechazo, donde encontraron una peor evolución del injerto con análisis de Kaplan-Meiner con un hazard ratio de 4.56 dos años posteriores a la toma de la biopsia y la presencia de CD 20 fue asociado a rechazo celular ($p = 0.0001$) y una falta de asociación con rechazo mediado por anticuerpos ($p = 0.16$) aunque también se encontraron estudios que no apoyan esta teoría, por ejemplo L. K. Kayler y cols. Realizaron un estudio con 120 pacientes donde no encuentran diferencias entre el grupo con y sin rechazo de injerto con la densidad de células B.

5. Planteamiento del problema

El rechazo de injerto renal es la principal causa de pérdida de injerto, en la actualidad no se dispone de ningún método que ayude a predecir el rechazo de injerto renal de manera temprana

6. Pregunta de investigación

¿Cuál es el valor predictivo del marcador CD20 para rechazo celular, humoral y mixto en pacientes con trasplante renal?

7. Justificación

En México la ERCT es una enfermedad catastrófica, se estima una incidencia de 377 casos por millón de habitantes, con 52 000 pacientes en terapias sustitutivas. En México el costo medio anual por paciente tratado con hemodiálisis es de 158 964 pesos, que da un total 10 921 788 072 pesos, el costo de ofrecer cobertura universal a este tipo de pacientes es de más de 10 000 millones, lo que corresponde a casi el 20% del presupuesto anual del seguro popular con una tasa de mortalidad estandarizada de 3.35/100 000 habitantes a 6.74 (p – 0.01).

8. Objetivos (General, específicos)

General.- Describir el valor predictivo del receptor de membrana linfocitaria CD20 para rechazo celular y humoral en pacientes con trasplante renal.

Específicos.-

1. Comparar el porcentaje de CD 20 en pacientes con y sin diagnóstico de rechazo de injerto renal.
2. Correlacionar el porcentaje de CD20 con la escala de BANFF.

9. Hipótesis.

La correlación positiva entre el porcentaje de cd20 y la escala de BANFF pueden predecir la aparición futura de rechazo de injerto renal.

10. Métodos.

Se revisaron laminillas de biopsias de pacientes con trasplante renal a partir del año 2007 al 2015 en donde se obtuvieron los grupos de casos y controles, donde el caso es la laminilla del paciente con diagnóstico de

rechazo y el control corresponde al paciente sin diagnóstico de rechazo, se analizó la presencia y porcentaje del antígeno de membrana linfocitaria CD 20 obtenido mediante inmunohistoquímica, con los resultados se realizó un análisis estadístico para determinar la utilidad de CD 20 como predictor de rechazo de injerto renal.

Diseño de estudio

Estudio de casos y controles, donde el caso es la laminilla del paciente con diagnóstico de rechazo y el control corresponde a la laminilla del paciente sin diagnóstico de rechazo.

Tamaño muestral

El cálculo de tamaño de la muestra se realizó con la siguiente fórmula para un diseño de casos y controles.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

donde

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

y los valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio⁶. En particular, para una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$.

En la tabla siguiente se muestran los valores utilizados para el cálculo de la muestra.

Frecuencia de exposición entre los casos	0.37
Frecuencia de exposición entre los controles	0.19
Odds ratio a detectar	7.44
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	1
p1	0.37
p2	0.19
OR	7.44
<u>TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO</u>	
Casos	96
Controles	96

11. Consideraciones éticas

La presente investigación no incluye trato directo con pacientes, únicamente se revisaron laminillas y expedientes de pacientes con y sin diagnóstico de rechazo de injerto renal para su análisis.

12. Plan de análisis estadístico

- I. Análisis univariado.- se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, mientras que de las variables cualitativas se calcularán frecuencias relativas. Se evaluará la distribución de las variables cuantitativas por grupo de comparación mediante métodos gráficos y pruebas de hipótesis
- II. Análisis bivariado.- la Comparación entre grupos se realizará utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas dependiendo de la naturaleza de las variables y de la distribución de los datos. Se realizarán análisis de correlación lineal y no lineal entre el porcentaje de CD 20 y la escala de BANFF.

- III. Análisis Multivariado.- Se Ajustaran modelos de regresión logística binaria para determinar el valor predictivo de los niveles de CD20, controlando por diversas covariables clínicas y demográficas
- IV. Todos los procedimientos se realizaran con el programa estadístico Stata versión 13.

13. Definición de variables

Variable	Definición	Tipo	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Numérica continua	Años.
Genero	Diferenciación sexual	Cualitativa nominal	Masculino y Femenino.
Donador vivo	Persona viva que decide donar un órgano	Cualitativa dicotómica	Si/no.
Donador fallecido	Paciente con diagnóstico de muerte encefálica que decidió en vida donar sus órganos.	Cualitativa dicotómica	Si/no.
Tasa filtrado Glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman.	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 ²
Creatinina	Metabolito proveniente del metabolismo muscular, utilizada para valorar función renal	Cuantitativa continua	mg/dl.
Urea	Metabolito proveniente del metabolismo de las proteínas, utilizado para valorar función renal.	Cuantitativa continua.	mg/dl.
CD 20	Marcador de superficie leucocitario	Cuantitativa nominal	porcentaje

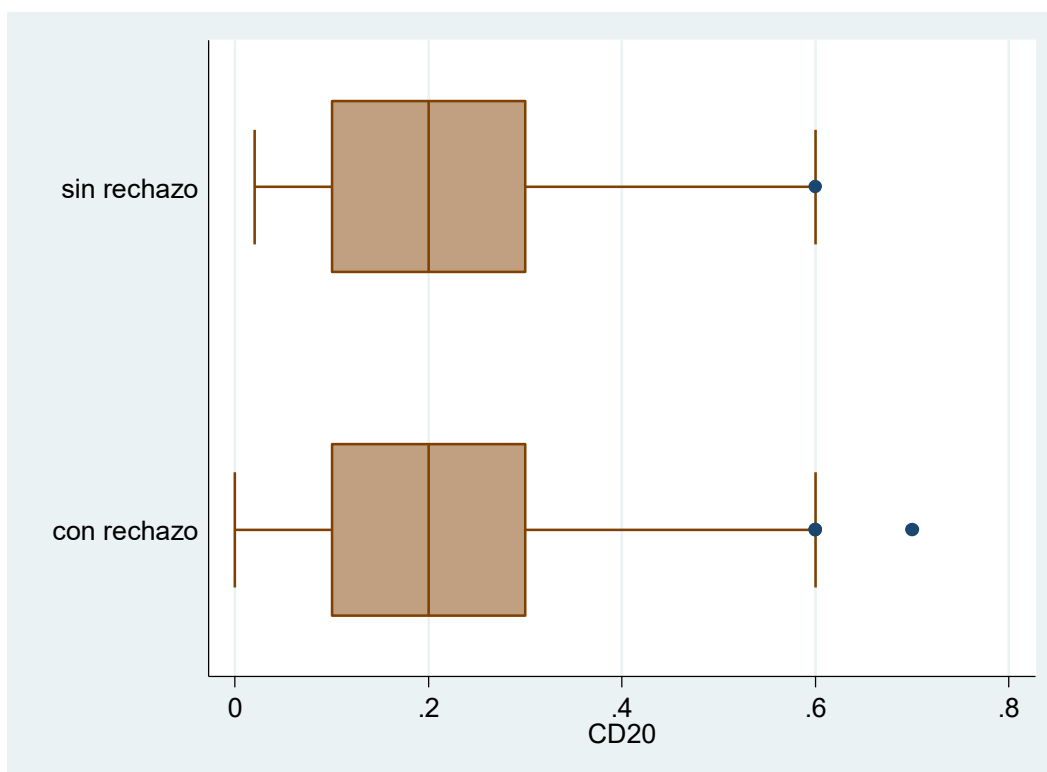
14. RESULTADOS FINALES

En total, se incluyeron 83 pacientes pediátricos en este estudio. La muestra fue dividida por grupos de edad, los datos demográficos están representados en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de la población.

	Menores de 5 años (n=2%) n (%)	6-10 años (n=6%) n (%)	11-15 años (n=26%) n (%)	>15 años (n=49%) n (%)
Género				
✓ Masculino	0 (0)	4 (5)	7 (8)	20 (24)
✓ Femenino	2 (2)	2 (2)	19 (23)	29 (35)
Rechazo				
✓ Si	2 (2)	3 (4)	22 (27)	43 (52)
✓ No	0 (0)	3 (4)	4 (5)	6 (7)
Tipo de rechazo				
✓ Celular	2 (2)	1 (1)	17 (21)	27 (33)
✓ Humoral	0 (0)	0 (0)	2 (2)	5 (6)
✓ Mixto	0 (0)	2 (2)	3 (4)	10 (12)
Número de rechazo				
✓ Ninguno	0 (0)	3 (4)	4 (5)	7 (8)
✓ 1	2 (2)	0 (0)	8 (10)	17 (21)
✓ 2	0 (0)	2 (2)	3 (4)	15 (18)
✓ 3	0 (0)	0 (0)	6 (7)	8 (10)
✓ 4	0 (0)	1 (1)	4 (5)	2 (2)
✓ 5	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Tipo de donador				
✓ Cadavérico	1 (1)	3 (4)	11 (13)	29 (35)
✓ Vivo	1 (1)	3 (4)	15 (18)	20 (24)

El porcentaje de CD20 tanto en pacientes que si presentan rechazo (media 0.225; DE: 0.225) como pacientes sin rechazo (media de 0.216; DE: 0.183) no hay diferencia como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Relación de CD20 con la presencia de rechazo.

El patrón de la población para la variable número de rechazos sigue una distribución de poisson como se ve la gráfica 2, por lo que se realizó una regresión poisson para predecir el número de rechazos en función de la CD 20 controlando por edad, genero, tasa de filtrado glomerular a 6 meses y a un año así como de creatinina a 6 meses y un año.

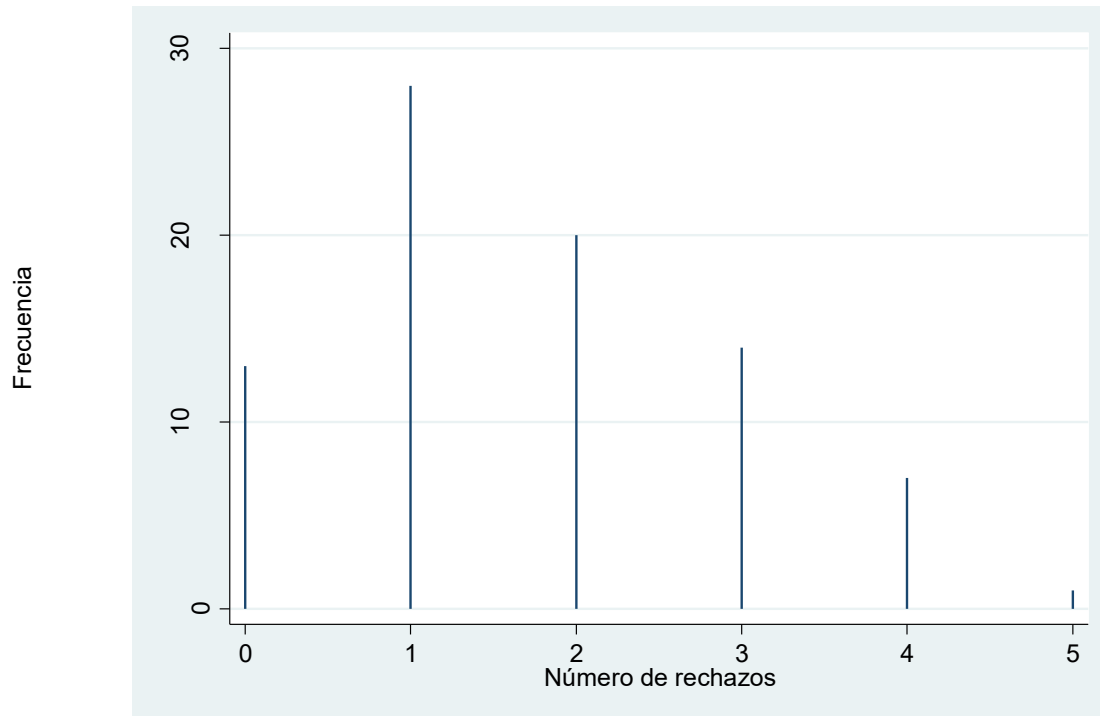


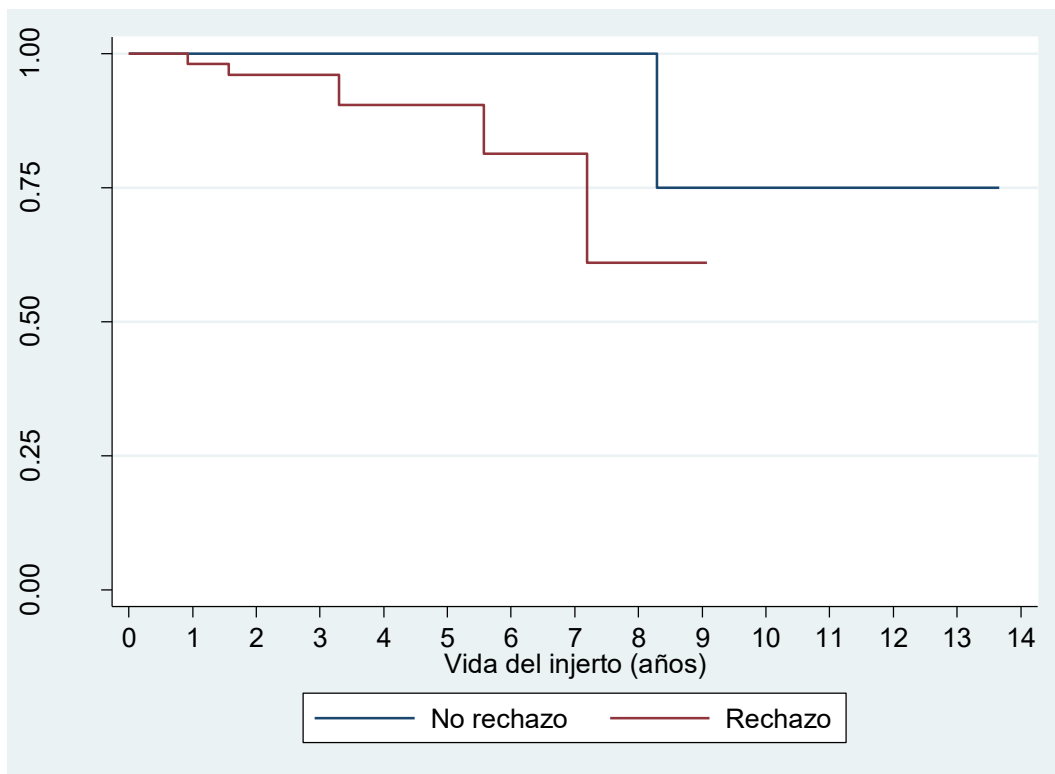
Gráfico 2. Distribución de Poisson para el número de rechazos de la población. Los resultados de la regresión Poisson muestran que por cada aumento del 1.75% de CD20 se tiene una probabilidad del 479% de que el paciente presente un nuevo rechazo ($p < 0.05$), así mismo demostró que variables como el género, edad, TFG y creatinina tomadas a los 6 meses y al año después del trasplantes no se correlacionan con la probabilidad de presentar un rechazo (Tabla2).

Tabla2. Regresión de Poisson Número de rechazos en función de CD20, género, edad, TFG y Creatinina (6meses y 1año).

Número de rechazos	b	z	P>z	%
CD20	1.75658	3.69	0.00	479.3
Genero	0.06127	0.342	0.732	6.3
Edad	-0.00084	-0.026	0.979	-0.1
TFG 6 meses	-0.00838	-0.881	0.378	-0.8
TFG 1 año	0.004	0.531	0.595	0.4
Creatinina 6 meses	-0.34457	-0.801	0.423	-29.1
Creatinina 1 año	0.04955	0.698	0.485	5.1

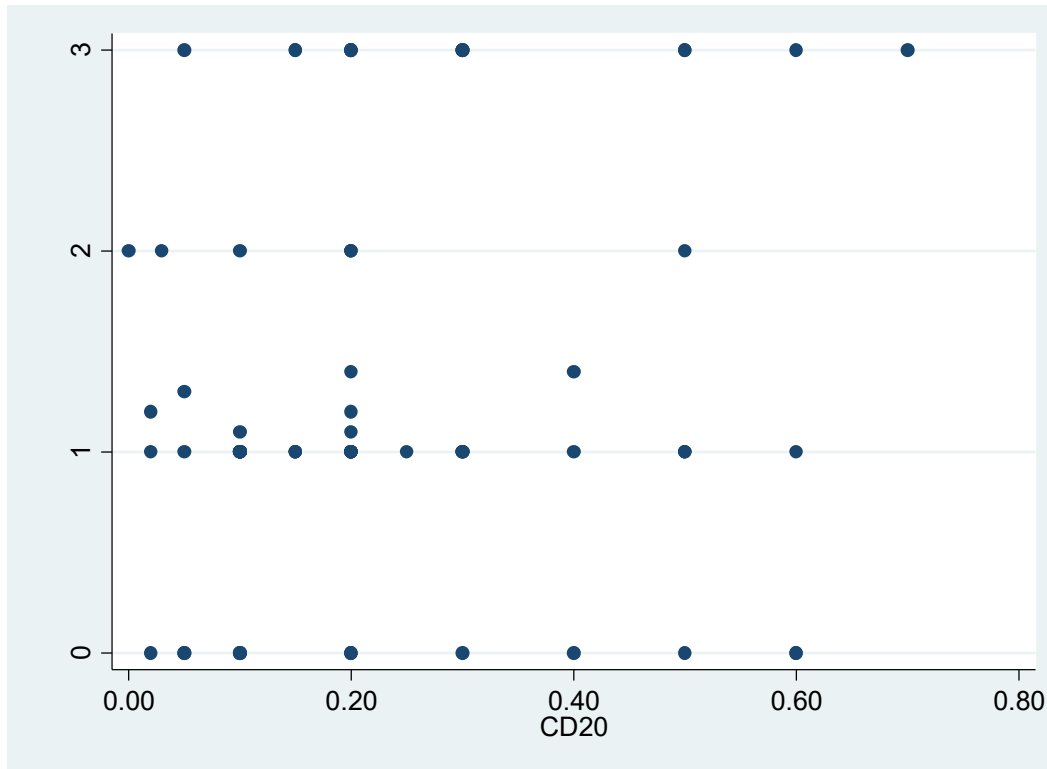
b = Coeficiente puro z = z-score para el test de $b=0$ $P > |z|$ = p-valor para test-z
 % = Cambio porcentual esperado por cada unidad de incremento en X

La gráfica 3 de Kaplan meyer ilustra la supervivencia del injerto en pacientes que presentaban rechazo y en quienes no, los pacientes con rechazo presentan una sobrevida del injerto de 9.2 años a comparación de una sobrevida del injerto de 14 años de los que no han presentado rechazo. Se utilizó un análisis de modelo de Cox.



Gráfica 3. Sobrevida del injerto en pacientes con y sin rechazo.

Así mismo se observó que no hay una correlación entre el porcentaje de CD 20 y el tipo de rechazo (celular, humoral y mixto) como se observa en la gráfica 4.



Gráfica 4. Correlación de CD 20 con el tipo de rechazo 1=Celular, 2=Humoral y 3=mixto

15. Discusión.

La producción de anticuerpos producidos como respuesta de células B es una clara evidencia de que el trasplante provoca actividad inmunitaria, ocasionando daño en el injerto, sin embargo existen también Células T reguladoras estimuladas por linfocitos B que pueden inhibir algunos tipos de inmunidad y originar diversas respuestas en el sistema inmune, entre ellas respuestas de tolerancia inmunológica, lo que protegería el injerto renal de rechazo. Esta respuesta es la que hace controversial la aparición de diferentes linfocitos en el rechazo de injerto y la consecuencia final de la sobrevida del injerto renal, pudiendo tanto disminuir su sobrevida, como aumentarla, al general tolerancia inmunológica. De aquí la importancia de determinar la actividad de CD20 y las implicaciones que este tiene en el cambio de arquitectura y función de las células T reguladoras ⁽³⁹⁾

La finalidad de nuestro estudio fue encontrar una relación entre la presencia de CD20 y rechazo de injerto, encontrando una relación entre el número de

rechazos y la presencia de un porcentaje mayor de CD20, resultados similares se han encontrado en múltiples estudios como lo muestra Yingying L. et al, quienes realizaron un metanálisis de enero 2016 a 2017, con 5 estudios y 200 pacientes encontrando una asociación entre la presencia de CD20 en biopsias renales durante un rechazo agudo y la pérdida de injerto renal o resistencia a tratamiento con esteroide⁽⁴⁰⁾. Encontramos también que no existe una relación entre el tipo de rechazo (celular, humoral o mixto) y el porcentaje de CD20, mismo hallazgo que encontró Chang MD et al. Quienes examinaron 56 biopsias con rechazo agudo de las cuales 26 eran celular, 18 por anticuerpos y 17 mixtos, realizaron inmunohistoquímica para CD3, CD20, CD138 y CD45. Encontrando un aumento de CD20 y CD138 en rechazo agudo. Utilizando un análisis multivariado y Hazard, la densidad celular predijo falla de injerto renal, además sugieren que la presencia de células plasmáticas son un mediador crítico e independiente para rechazo agudo resistente a esteroide⁽⁴¹⁾. Mismos hallazgos encontrados por Tsai et al. Quienes analizaron 45 biopsias con CD20 y C4d, encontrando una disminución en la supervivencia del injerto con una curva de Kaplan-Meier con un hazard ratio de 4.56 (CI 1.07-19.35) a dos años, con una significancia estadística con $P= 0.0001$. Igualmente con un aumento de rechazo refractario a esteroide⁽⁴²⁾.

Además del receptor CD20 presente en linfocitos B, también existen otros receptores linfocitarios, algunos se han asociado a mejoría de supervivencia, y otros con rechazo, dentro de la búsqueda de estos marcadores Scheepstra et al realizó un estudio donde encontró una correlación entre el infiltrado con CD20 y CD3 ($r=0.720$, P menor 0.001) lo que sugiere que las células están presentes cuando existe rechazo. Sin encontrar relación entre el número de CD20 y la respuesta a terapia convencional, sin embargo se encontró una relación con mejor pronóstico con agregados de células CD3⁽⁴³⁾. Buscaron la relación entre infiltración de CD20 y el tiempo de supervivencia de injerto. Estudiaron 40 pacientes con pérdida de injerto por rechazo refractario a tratamiento, y 20 con disfunción de injerto, el grupo de

perdida de injerto encontró infiltración difusa de CD20 en 19 pacientes (47%), en 1 paciente con rechazo hiperagudo, y 5 con rechazo crónico. En análisis estadístico mostro que la expresión de CD20 no se asoció con la edad y genero de donantes, régimen inmunosupresor, tiempo de isquemia fría, caliente, segundo trasplante, y concluyeron que la infiltración de linfocitos CD20, predice mal pronóstico de pacientes con trasplante renal y es uno de los factores de riesgo de pérdida de injerto ⁽⁴⁴⁾. No menos importante es el análisis del antígeno leucocitario humano que reacciona ante las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad presente en las células del injerto, motivado por esto Carpio et al. Estudiaron 110 biopsias, 40 sin rechazo, 50 mediado por células T, y 20 por anticuerpos, encontrando una relación entre las laminillas positivas a CD20 y aumento de actividad de HLA, con pérdida de injerto y necesidad de retrasplante. Encontrando un mayor número de rechazo mediado por células T, en las biopsias con CD20 positivo, y un mayor número de rechazo mediado por anticuerpos con el marcador CD138 positivo ⁽⁴⁵⁾. Además de los cambios mencionados también se han intentado localizar asociación de marcadores como predictor de rechazo, es así que Hwang estudio a 48 pacientes 23 pacientes con CD20 + y 25 con CD38 +, y 15 con ambos, pacientes con esta asociación presenta más riesgo de rechazo que ambos aislados y a 5 años una menor sobrevida ⁽⁴⁶⁾. Dentro de los estudios prospectivos que se han realizado se encuentran resultados similares encontrados por Hippen et. al. Identificaron 27 pacientes trasplantados, con rechazo 1-A y 1-B en el primer año de trasplante, y los siguieron por 4 años. 6 tenían CD20 positivo y 21 negativo, el grupo con CD20 positivo presento significativamente mayor resistencia a esteroide con disminución de sobrevida de injerto. Dentro de la terapéutica para mejorar la sobrevida de injerto este estudio argumenta estudios futuros para tratamiento con rituximab (anti-CD20)⁽⁴⁷⁾. Algunos autores no valoran el porcentaje de células como marcador, tomando como medida el número de células con objetivo de alto poder, como lo ha hecho Muorah et al. Describieron que la densidad mayor a 300

células se relaciona con 35% de disfunción de injerto renal ($p= 0.043$) además de un incremento en la resistencia a esteroide ($p= 0.0015$)⁽⁴⁸⁾.

Ya comentado el estado controversial de los marcadores inmunológicos y la presencia de uno u otro tipo de linfocitos y su influencia en la sobrevida del injerto, actualmente es bien conocido que el rechazo agudo es el factor de riesgo más importante para nefropatía crónica de injerto y pérdida de injerto. El rol de CD20 positivo en rechazo de injerto renal es controversial aunque se ha relacionado con resistencia a glucocorticoides y pérdida de injerto. Yan J. et al estudiaron 83 con CD20 negativo y 133 con CD20 positivo, donde más pacientes con CD20 negativo presentaron rechazo de injerto (27/83) y 25/133 con CD20 positivo. Con una p de 0.022. En un análisis de Kaplan –Meiner CD20 positivo fue relacionado con una mejor sobrevida de injerto. Sin significancia estadística ($p= 0.049$). En un análisis multivariado de regresión reveló que infiltración con CD20 fue protector para pérdida de injerto. A pesar de eso se detectó un mayor número de resistencia a esteroide. Schepstra et al. Encontró datos sugestivos que infiltración temprana de CD20, puede fungir como protección. En conclusión la infiltración de CD20 fue menos asociada a resistencia a esteroide y una mejor sobrevida de injerto si es encontrada de manera temprana en biopsias de injerto renal. Esta protección encontrada por estos autores pudiera estar relacionada a los cambios de tolerancia inmunológica observada en pacientes pediátricos que son expuestos a alérgenos de una edad temprana, sin embargo hace falta más investigación sobre esta variable ⁽⁴⁹⁾.

Existen también estudios donde no se encuentra relación en sobrevida y porcentaje de CD20 como ejemplo el estudio de Bagnasco et al. Quienes examinaron 58 adultos con rechazo agudo, 1 año después del trasplante, los pacientes con infiltrado de 100 células a los 1, 3, 6, 12 meses y hasta los 3 años posteriores al trasplante, no se encontraron diferencias entre las laminillas con poco infiltrado y más de 200 células en la sobrevida ⁽⁵⁰⁾. Con

resultados similares esta el estudio de Kayler et al. Encontrando que no existen diferencias entre muerte y perdida del injerto entre biopsias con y sin CD20 positivo, sin embargo existe un grupo con gran cantidad de CD20, donde la sobrevivida de injerto es baja, por el momento no se ha encontrado las características específicas de este grupo de alto riesgo y sugiere la presencia de algún factor de riesgo asociado no encontrado hasta el momento ⁽⁵¹⁾.

16. Conclusión.

Los pacientes con trasplante renal que presentan un primer rechazo al injerto y que tienen un CD20 positivo en la biopsia, tienen alto riesgo de presentar un nuevo rechazo, principalmente si el CD20 es en porcentaje elevado.

El presentar dos o más rechazos precedidos de CD20 positivo disminuye la tasa de filtrado glomerular y en consecuencia la sobrevivida del injerto.

No encontramos correlación directa entre el CD20 positivo y el tipo de rechazo celular, humoral o mixto. Los resultados obtenidos en el presente trabajo pueden servir de referencia para otros estudios de investigación como el realizar biopsia renal y determinación de CD20 en pacientes con trasplante renal sin rechazo previo y así predecir el riesgo real de presentar un primer rechazo, así también se pueden plantear ajustes en el manejo de la inmunosupresión en aquellos pacientes con CD20 positivo para prevenir rechazos subsecuentes y la consecuente pérdida del injerto.

17. Limitación del estudio

La investigación se ve limitada al número de biopsias previas, en las cuales se realizó la tinción por inmunohistoquímica del marcador de membrana linfocitaria CD 20.

La determinación de CD20 solo se realiza a pacientes que ya presentaron un primer rechazo, por lo tanto es necesario realizarlo en pacientes sin rechazo previo para medir su utilidad real.

Además no se cuenta con un seguimiento de pacientes que cumplen la mayoría de edad y se dan de alta del Instituto.

18. Cronograma de actividades

MES/AÑO	2015	2016	2017
ENERO		RECOLECCIÓN DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLÍNICO Y ENTREGA DE RESULTADOS PRELIMINARES	ENTREGA FINAL
FEBRERO			
MARZO			
ABRIL			
MAYO			
JUNIO		CORRECCIONES	
JULIO		REVISION DE LAMINILLAS CON ANALISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN	
AGOSTO			
SEPTIEMBRE	RECOLECCION DE DATOS DE EXPEDIENTE CLINICO		REDACCIÓN Y CORRECCIONES
OCTUBRE			
NOVIEMBRE		CORRECCIONES	
DICIEMBRE			

19. Referencias bibliográficas

1. Gonzales MM, Garcia BJ, Trasplante renal. Aula medica ediciones. Madrid España. 2000. Pp 1-14.
2. Peña JC. The renal trasplant history in the INCMNSZ. Revista de Investigación Clínica. Marzo-Abril 2005;57(2):120-123.
3. Valdez R. Trasplante renal. El residente. 2008; 3(3): 97-103.
4. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*1958; 148: 343-59.
5. Halloran PF, Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. december 2004;351:2715-29.
6. http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
7. CENATRA. Estado actual de Donación y trasplantes en México, Anual 2013. SIRNT 15/01/2014.
8. Manyalich VM. The evolution of organ procurement in the Word. *Rev. Med. Clin*. 2010;21(2)145-151ERCT
9. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratificacion. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Supl 1):S1-266.
10. National Collaborating Centre for Choronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identificación and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

11. Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney int Suppl* 2013;3:s6-308.
12. Martínez CA, Gorriz JL, Bover J. Documento del consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
13. López CM, Rojas RM, Tirado GL. et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. D.F: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de México. 2009.
14. Suthanthiran, M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(6):365-76.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of the first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
16. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life a cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235-42.
17. Torras AJ, Sanchez FA, Cruzado GJ. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. *Nefrología al día*. Cap. 40. P 683-697.
18. CIE-10: XIX Diagnostico de muerte encefálica, Guía de practica clínica.
19. Errando OC, Muñoz DL, protocolo de obtención de órganos de donante en muerte cerebral. Consorcio hospital general universitario de valencia

20. Querevalu MW, Orozco GR, Díaz TS. Mantenimiento del donante cadavérico en la unidad de terapia intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* Abr-Jun 2013;27(2):107-114.
21. Wood KE et. al. Care of the Potential Organ Donor. *N Engl J Med.* 2004;351:2730-9.
22. Cervantes CL. Pruebas de histocompatibilidad en el programa de trasplantes. *Revista de investigación clínica.* Marzo-Abril 2005;57(2):142-146.
23. Ruiz MJ, Arias RM, López HM, Pastor MJ. Inmunología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. *Nefrología al día.* Capítulo 39.
24. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Complejo mayor de histocompatibilidad y presentación de antígeno. En *Inmunología de Kuby.* Sexta edición. 2007. pp 189-222.
25. Roitt. Receptores de membrana para el antígeno, en *Inmunología fundamentos.* Décima edición. Pp 65-88.
26. Auchincloss H, Sultan H. Antigen processing and presentation in transplantation. *Curr Opin Immunol* 1996; 8(5):681-7.
27. Renard V, Cambiaggi A, Vely F, et al. Transduction of cytotoxic signals in natural Killer cells: a general model of fine tuning between activatory and inhibitory pathways in lymphocytes. *Immunol Rev* 1997; 155:205-21.
28. Soleza K, Colvin RB, Racusen IC, Sisa B, Halloran PF. Et. al. American "Banff 05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and

- elimination of chronic allograft nephropathy (“can”). *Journal of transplantation* 2007;7:518-526.
29. Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ et al. Risk factor for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-7.
30. Halloran PF, Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. december 2004;351:2715-29.
31. Oppenheimer SF, Pascual SJ, Pallardó ML. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al día*. Capítulo 43.
32. Danovitch G. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. P. 62-110.
33. Genoves GB, PlazaMA, Beltran CS, Pastor NT et al. Trasplante renal en bloque de donantes pediátricos en receptores adultos: un reto quirúrgico. *Angiología*. Abril 2013;(157):1-6.
34. Santos JP, Burgos RF, Delgado MP. Técnicas quirúrgicas en donante vivo y fallecido. Complicaciones. Indicaciones de embolización y nefrectomía del injerto. En *nefrología al día*. Capítulo 42. pp 717-730.
35. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Stat SD, et al. Long-Term Outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006;354:343-52.
36. Vega J, Videla C, Borja H, Goecke H. Causas de muerte en pacientes con un injerto renal funcionando. ¿Han ocurrido cambios en las últimas décadas?. *Rev Med Chile* 2012; 140:295-305.
37. Herrero JA, Sanchez AI, Prats D et al. Trasplante renal en adultos utilizando riñones en bloque de donantes pediátricos. *Nefrología*. 1998;18(5) 84-90.

38. Valle SY, Lorente R, Berrocal FT, Prieto AC, et al. Complicaciones vasculares en el trasplante renal pediátrico: Diagnostico ecográfico. Anales españoles de pediatría. 1999;(50)3: 263- 268.
39. Cascalho et al. The paradoxical functions of B cells and antibodies in transplantation. J Immunol. 2013 February 1; 190 (3) 875-879.
40. Yingying L. et al, Effects of CD20, B-cell infiltration into allografts on kidney transplantation outcomes: a systematic review and metanalysis. Oncotarget, 2017, vol 8 (23), pp: 3735-3741.
41. Chang MD et al. Plasma Cell Densities and Glomerular Filtration Rates Predict Renal allograft outcomes following Acute Rejection. Trasplant Int 2012 October; 25 (10): 1050-1058.
42. Tsai EW, Rianthavorn P, Gjertson DW, Wallace WD, Reed EF, Ettenger RB. CD20+ lymphocytes in renal allografts are associated with poor graft survival in pediatric patients. Transplantation. 2006; 82:1769–73.
43. Scheepstra et al. B Cells in Cluster or in a Scattered Pattern Do Not Correlate With Clinical Outcome of Renal Allograft Rejection. Trasplantation 2008; 86: 772-778.
44. Han. Y. et al CD20 expression in the transplanted kidney of patients with graft loss and transient allograft dysfunction. J Med Biochem 2012 31: 1-5
45. Carpio VN, Noronha IL, Martins HL, Jobim LF, Gil BC, Külzer AS, Loreto MS, Gonçalves LF, Manfro RC, Veronese FV. Expression patterns of B cells in acute kidney transplant rejection. Exp Clin Transplant. 2014; 12:405–14
46. Hwang HS, Song JH, Hyung BJ, Lee SY, Jeon YJ, Kang SH, Chung BH, Choi BS, Choi YJ, Kim JI, Moon IS, Kim YS, Yang CW. Clinical impacts of CD38+ B cells on acute cellular rejection with CD20+ B cells in renal allograft. Transplantation. 2010; 89:1489–95.
47. Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ, Kew CE 2nd, Gaston RS. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. Am J Transplant. 2005; 5:2248–52

48. Muorah MR, Brogan PA, Sebire NJ, Trompeter RS, Marks SD. Dense B cell infiltrates in paediatric renal transplant biopsies are predictive of allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2009; 13:217–22
49. Yan J. et al. The Effect of Histological CD20-Positive B Cell Infiltration in Acute Cellular Rejection on Kidney Transplant Allograft Survival. *J Immunol Res*; pp 8-9 2016.
50. Bagnasco SM, Tsai W, Rahman MH, Kraus ES, Barisoni L, Vega R, Racusen LC, Haas M, Mohammed BS, Zachary AA, Montgomery RA. CD20-positive infiltrates in renal allograft biopsies with acute cellular rejection are not associated with worse graft survival. *Am J Transplant*. 2007; 7:1968–73.
51. Kayler LK, Lakkis FG, Morgan C, Basu A, Blisard D, Tan HP, McCauley J, Wu C, Shapiro R, Randhawa PS. Acute cellular rejection with CD20-positive lymphoid clusters in kidney transplant patients following lymphocyte depletion. *Am J Transplant*. 2007; 7:949–54.

20. Anexos

Abreviaturas

Ac.- Anticuerpo.

ADN.- Acido desoxirribonucleico.

Ag.- Antígeno.

ATG.- Globulina antitimocito.

CKD-EPI.- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

CMH.- Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

CMV.- Citomegalovirus.

CTL.- linfocitos T citotoxicos.

DM 2.- diabetes mellitus tipo 2.

DE.- Desviación estándar

DP.- diálisis peritoneal

EC-MPA.- Acido micofenolico con cubierta entérica.

ELPP.- Enfermedad linfoproliferativa posttrasplante.

ERCT.- Enfermedad renal crónica terminal.

Fab.- fracción variable.

Fc.- fracción constante.

FNT_a.- factor de necrosis tumoral

HD.- hemodiálisis.

HLA.- Antígeno Leucocitario Humano

HTA.- Hipertensión arterial

IFN-g.- interferón gamma

IgG.- Inmunoglobulina G.

IL-1.-Interleucina 1.

IL-2.- Interleucina 2.

IL-4.- interleucina 4.

IL-5.- interleucina 5.

IL-6.- Interleucina 6.

IMC.- Indice de masa corporal.

kg.- Kilogramo.
KIR.- receptor inhibitorio de células killer.
m².- metro cuadrado.
mg.- Miligramo.
MMF.- micofenolato de mofetilo.
NK.- células natural killer.
NTA.- necrosis tubular aguda.
PRA.- panel reactivo de anticuerpos.
RA.- Rechazo agudo.
TFG.- Tasa de filtrado glomerular.
TH.- linfocitos colaboradores.
TR.- trasplante renal.
TRDF.- trasplante renal donador fallecido.
TRDVNR.- trasplante renal donador vivo no relacionado.
TRDVR.- trasplante renal donador vivo relacionado.
TSR.- tratamiento renal sustitutivo.
VEB.- Virus de Epstein Barr.
VHH.- virus herpes humano
VVZ.- virus varicela zoster

Hoja de recolección

de datos

Nombre: _____

Expediente: _____

Edad	
Genero	
Tipo de donador	
Diagnóstico de ERC	
Fecha de trasplante	
Esquema de inmunosupresión	
Porcentaje de CD20	

	Creatinina
PT	
Mes 1	
Mes 6	
Año 1	
Año 2	

	TFG
PT	
Mes 1	
Mes 6	
Año 1	
Año 2	

	Numero de Rechazos
PT	
Mes 1	
Mes 6	
Año 1	
Año 2	