



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

T E S I S

**ÉXITO DE LA DESENSIBILIZACIÓN CON PLASMAFÉRESIS E
INMUNOGLOBULINA EN PACIENTES HIPERSENSIBILIZADOS CANDIDATOS
A TRASPLANTE RENAL. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE
TERCER NIVEL.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

Dr. Eniel Alonso Oliva Pérez

ASESORES DE TESIS

Dra. María Guadalupe Rodríguez González

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro

Dr. José Cruz Santiago



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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 AUTORIZACION DE TESIS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna UNAM

Jefe de Servicio de Medicina Interna U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DR. ENIEL ALONSO OLIVA PÉREZ

Médico Residente del cuarto año en la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Núm. de Registro: R-2017-3501-65

CONTENIDO

RESUMEN -----	4
ABSTRACT -----	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS -----	6
MATERIAL Y MÉTODOS. -----	12
RESULTADOS -----	14
DISCUSIÓN -----	21
CONCLUSIONES -----	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	25
ANEXOS -----	30
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: -----	30
ANEXO 2: PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN EMPLEADO -----	31

RESUMEN

Objetivo: Medir la desensibilización con plasmaféresis en pacientes hipersensibilizados con trasplante renal.

Material y Métodos. Estudio observacional descriptivo; se incluyeron pacientes trasplantados y sometidos al protocolo de desensibilización, se midió %PRA pre y post administración de plasmaféresis. Se consideraron factores de riesgo para sensibilización (transfusiones, embarazo y trasplante previo), con seguimiento de 12 meses de la función renal. Análisis estadístico: Estadística descriptiva,

Resultados. 23 sujetos cumplieron los criterios. Se reportaron 7 (30.4%) con trasplante renal previo, 7 (30.4%) con embarazos y 17 (73.9%) recibieron transfusiones sanguíneas. El promedio de PRA C1 previo fue de 40% ± 28% (IC 95 % p=0,31), PRA C2 pre fue de 39% ± 33% (IC 95 % p=0,43); en tanto el PRA posterior al protocolo de desensibilización fue para C1 del 15% ± 13% (IC 95 % p=0,53) y PRA posterior C2 del 12% ± 13% (IC 95 % p=0,53). El promedio de Creatinina a los 6 meses post trasplante fue 1.32 mg/dL (TFG 63.89 ml/min), a los 12 meses de 1.41 mg/dL (58.87 ml/min). Ninguno presentó rechazo renal agudo en el periodo de tiempo que abarca el estudio.

Conclusiones. El protocolo de desensibilización es exitoso, disminuye el porcentaje de PRA de ambas clases < 30%; no hay cambio en la eficacia del tratamiento porque remueve 1 o 1.5 veces el volumen plasmático por sesión. La sobrevida a 12 meses fue del 100%

Palabras Clave: Desensibilización. Plasmaféresis. Panel reactivo de anticuerpos.

ABSTRACT

Objective: To measure desensitization with plasmapheresis in hypersensitized patients with kidney transplant.

Material and methods. Descriptive observational study; Transplant patients were included and submitted to the desensitization protocol, % PRA was measured before and after administration of plasmapheresis. It is considered a risk factor for sensitization (transfusions, pregnancy and transplantation), with a 12-month follow-up of renal function. Statistical analysis: Descriptive statistics.

Results: 23 subjects met the criteria. Seven (30.4%) kidney transplants were reported, 7 (30.4%) with pregnancies and 17 (73.9%) received blood transfusions. The mean PRA C1 was $40\% \pm 28\%$ (95% CI $p = 0.31$), PRA C2 pre was $39\% \pm 33\%$ (95% CI $p = 0.43$); while the PRA after the desensitization protocol was for C1 of $15\% \pm 13\%$ (95% CI $p = 0.53$) and later PRA C2 of $12\% \pm 13\%$ (95% CI $p = 0.53$). The average of Creatinine at 6 months after transplantation was 1.32 mg / dL (TFG 63.89 ml / min), at 12 months of 1.41 mg / dL (58.87 ml / min). None presented acute renal rejection in the period of time covered by the study.

Conclusions: The desensitization protocol was successful in decreasing the percentage of PRA of both classes $<30\%$; there is no change in treatment efficacy because it removes 1 or 1.5 times the plasma volume per session. The 12-month survival was 100%

Keywords: Desensitization. Plasmapheresis. Reactive panel of antibodies.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Según el reporte del Centro Nacional de Trasplante (CENATRA) del 2007 al 2012 se han triplicado el número de pacientes en lista de espera para trasplante renal en México. En el 2007 un total de 4,584 estaban en lista de espera, el número incrementó hasta 12,477 al 31 de diciembre del 2016. Sin embargo, solo se realizaron 2, 978 trasplantes, de los cuales 2, 126 fueron de donante vivo [1]. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el primer lugar en número de trasplantes de donante vivo se encuentra el Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), en tanto que el CMN La Raza se encuentra en el 5to puesto con 121 trasplantes en el año 2016 [1,2].

El incremento global en la incidencia de la enfermedad renal crónica ha llevado a una drástica escasez de órganos alrededor del mundo. Por lo que la necesidad de trasplante con aloinjertos de donantes vivos ocasionalmente no relacionados se ha incrementado en los últimos 20 años. No obstante, los trasplantes de este tipo presentan mayor riesgo inmunológico para el receptor del órgano por los múltiples antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los antígenos propios de hemotipos que se ven involucrados en el rechazo agudo renal (RAR) [3]. A nivel mundial, según el Registro Científico de Receptores de Trasplantes (OPTN/SRTR), una tercera parte de los receptores no son considerados aptos por la presencia de incompatibilidad ABO (ABOi) y 21% por incompatibilidad por HLA [4].

El primer reporte de trasplante renal exitoso data de 1954, sin embargo la tasa de rechazos era muy alta por lo cual esta práctica se abandonó por alrededor de 15 años hasta la descripción del papel fisiopatológico de los hemotipos

sanguíneos y de la ABOi así como de los HLA [5]. Actualmente, no sólo se describe la ABOi como causante de RAR, también existen múltiples aloanticuerpos dirigidos contra el HLA que limitan el acceso a un trasplante renal [6]. El contacto con dichos antígenos previo al trasplante con la consecuente formación de anticuerpos dirigidos contra aloantígenos HLA se le conoce como “sensibilización”.

La sensibilización suele ser resultado de exposición previa con aloantígenos HLA durante un embarazo, transfusiones, trasplante previo y/o infecciones [7]. Los tres factores de riesgo principales para sensibilización son: trasplante previo (53%), transfusiones (5%) y embarazo y/o aborto (20%). El riesgo relativo para rechazo del injerto renal se estima en 1.53 ($p < 0.001$) cuando se encuentran dos factores de riesgo como son embarazo y transfusión [8].

Los tipos de anticuerpos descritos son contra HLA clase I (A, B C) y HLA clase II (DR, DQ), pero el escenario clínico y pronóstico será diverso de acuerdo a la naturaleza de los anticuerpos; si estos son del tipo IgG o IgM, si coexiste desarrollo de Anticuerpos donante específico (ADE) y las células efectoras del proceso de sensibilización (linfocitos T y/o B) [9]. Anteriormente solo se otorgaba importancia en el pronóstico a los anticuerpos anti HLA clase I, sin embargo, como lo demostraron los trabajos de Pollinger et al., la presencia de anticuerpos cruzados contra HLA clase II (rechazo humoral) incrementó en un 54% más el riesgo de desarrollar RAR comparado con aquellos que no los presentaron [9].

En búsqueda de una solución al riesgo de RAR, se han desarrollado técnicas y protocolos de desensibilización [10]. Actualmente, se han descrito las siguientes medidas conforme al contexto fisiopatológico:

1. Plasmaféresis o inmunoadsorción para eliminación de anticuerpos. Útil en ABOi y sensibilización por HLA
2. Anti CD 20 (Rituximab) e inhibidor del proteosoma (Bortezomib) para inhibir la producción de anticuerpos.
3. Anti C5a (Eculizumab) para inhibición de la citotoxicidad mediada por complemento (CMC) [11].
4. Inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) que neutraliza anticuerpos circulantes anti-HLA, inhibe la activación del complemento, induce apoptosis de células B e induce la expresión de FcγIIB (receptor de regulación negativa en inmunidad celular) [12] [13].
5. Esplenectomía, para eliminar linfocitos y Células B [14].

El rechazo puede predecirse por títulos altos de anticuerpos previos al trasplante y/o incremento de los mismos posterior al trasplante [15]. Los pacientes altamente sensibilizados tienen menor probabilidad de ser trasplantados por el riesgo elevado de RAR [16]. Por lo tanto, durante el protocolo de trasplante se deben realizar las siguientes pruebas inmunológicas: determinación del grupo sanguíneo ABO/Rh, tipificación de los antígenos HLA clase I – clase II y realización de pruebas cruzadas linfocitarias, así como monitoreo y detección de anticuerpos anti-HLA mediante un panel de linfocitos o antígenos HLA purificados[17,18].

La sensibilidad se mide con una prueba conocida como el panel de anticuerpos reactivos (PRA), la cual estima la probabilidad de una reacción cruzada de anticuerpos del donador potencial. Se describen tres métodos para determinación del valor del PRA: citotoxicidad dependiente de complemento, ensayo con ELISA usando microperlas y con un sistema de flujometría o

fluoroanalizador (Luminex) y citometría de flujo (método de elección por su sensibilidad y especificidad). La sensibilización deberá reportarse de forma estandarizada usando el PRA en porcentaje. [19].

La desensibilización tiene indicaciones en aquellos pacientes que recibirán aloinjerto de donante vivo con ADE o en aquellos en lista de espera que tienen anticuerpos HLA con determinación de PRA \geq 30%, conocidos como hipersensibles [20].

En el caso de desensibilización por anticuerpos anti HLA existen dos protocolos descritos: el uso de IgIV a dosis altas (5 gr/kg por dosis) y el uso de IgIV a dosis bajas (100 mg/kg por dosis) posterior a sesiones de plasmaféresis. Así mismo, se deben administrar conjuntamente otros medicamentos inmunosupresores de mantenimiento como el micofenolato, esteroides, tacrolimus/sirolimus[21], y en algunos casos el uso de rituximab [21,22]. Estudios japoneses han utilizado diversos inmunosupresores (metilprednisolona, ciclosporina, azatioprina, globulina anti linfocitos, rituximab) y en muchos de los pacientes de forma inicial también realizaban esplenectomía. Lograron cifras de éxito importantes; con sobrevida del injerto al año de 93% y a los 8 años del 91% [23].

El primer protocolo de desensibilización usado fue en los años 90 en pacientes con PRA $>$ 50%, usando 2 gr/kg IgIV mensual durante tres meses, repitiendo la dosis al día 20 – 21 y 40 – 41 posterior al trasplante. La terapia de inducción se realizó con inmunoglobulina anti-timocito. La terapia de mantenimiento con prednisona, micofenolato y tacrolimus [24]. Un protocolo similar fue realizado en el 2000 por Jordan et al., utilizaron dosis altas de IgIV en pacientes altamente

sensibilizados (PRA >80%) y observaron una sobrevida libre de rechazo arriba del 80% a los 24 meses de seguimiento [24]. Posteriormente los investigadores se han planteado si realmente se requiere el uso de rituximab como clave en los esquemas de desensibilización [25]. Hacia el 2009 Montgomery et al., en un estudio multicentrico de 64 pacientes, propusieron un protocolo que consistía en dosis menores de IgIV (100 mg/kg) posterior a una sesión de plasmaféresis. La dosis y número de sesiones de plasmaféresis dependía de la cantidad de anticuerpos previos al trasplante, siendo un promedio de 6 sesiones [26]. La sobrevida del injerto fue del 98.3%, 92.9% y 88.7% al 1, 3 y 5 años respectivamente [25]. La técnica empleada de plasmaféresis fue con un recambio plasmático, 100% de volumen fue reemplazado, 50% reposición cristaloide, 50% albumina al 5%, posterior a plasmaféresis recibieron IgIV 100 mg/kg [27]. En otro de los protocolos la plasmaféresis se realizó con 1 a 1.5 veces recambio de volumen, reemplazando el 100% con albumina al 5% o plasma fresco congelado, seguido de 100 mg/kg de IgIV, posterior a última sesión de plasmaféresis se administró rituximab 375 mg/m² en dosis única, un día previo al trasplante. No encontraron rechazos en todos los pacientes en un seguimiento de 12 meses [28].

En la Clínica Mayo Stegall et al., compararon los protocolos descritos previamente: dosis altas de IgIV contra dosis bajas de IgIV más plasmaféresis. Las dosis altas de inmunoglobulina disminuyeron la actividad de anticuerpos donante específicos, pero solo el 38% obtuvo pruebas cruzadas negativas, en comparación al 84% en el grupo que incluyó inmunoglobulina más plasmaféresis ($p < 0.01$). Concluyendo en su trabajo que múltiples plasmaféresis presentan desensibilización más reproducible, menores tasas de rechazo y sobrevida del injerto del 90% a 1095

días de seguimiento. La técnica de plasmaféresis realizada fue con un recambio reponiendo el 100% de volumen con albúmina al 5% [29]. Otros protocolos que han usado plasmaféresis se realizaron con recambio de 1.5 volúmenes plasmáticos por tratamiento, 100% remplazo con albúmina al 3.5%, posterior dosis estándar de 5 gr de IgIV por cada sesión de aplicación [30]. Un volumen intercambiado remueve el 68% de solutos plasmáticos, mientras que 1.5 veces el volumen remueve 78% de solutos plasmáticos incluyendo anticuerpos circulantes [31].

En estudios más recientes y concretos, Jin et al., realizaron en 7 pacientes sensibilizados con PRA altos (Alto riesgo inmunológico), trasplantes usando el protocolo de Montgomery con dosis bajas de inmunoglobulina alternadas con sesiones de plasmaféresis. Se utilizaron de forma estándar 6 sesiones de plasmaféresis los días -13, -10, -8, -6, -4 y -2. Evaluaron la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo y la función del aloinjerto con niveles de creatinina y Tasa de filtrado glomerular estimada. Con un seguimiento a 32 meses encontraron con este protocolo 100% de sobrevida y creatininas estables con valor promedio de 0.92 [32].

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal del estudio fue determinar el éxito de la desensibilización con plasmáferesis e inmunoglobulina humana intravenosa, el cual se definió como la disminución del % PRA < 30%, medido un día posterior al finalizar el protocolo de desensibilización.

Se realizó un estudio observacional descriptivo, con toma de mediciones de tipo longitudinal que no implicó método de cegamiento. Se estudiaron pacientes sometidos a plasmaféresis de la Unidad de Aféresis Terapéutica de la UMAE CMN La Raza como parte del protocolo de desensibilización, por un período que abarcó del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

Se incluyeron pacientes que pertenecen a la Unidad de Aféresis Terapéutica y Unidad de Trasplante Renal de la UMAE CMN La Raza, quienes fueron trasplantados y sometidos al protocolo de desensibilización con plasmáferesis e inmunoglobulina humana intravenosa antes del trasplante renal. En todos se usó el esquema de tratamiento descrito por Jordan et al., con dosis bajas de inmunoglobulina en sujetos considerados hipersensibilizados (PRA con porcentajes $\geq 30\%$ en cualquiera de los tipos del panel reactivo de anticuerpos). Se cumplieron con los siguientes criterios: post trasplantados que recibieron previamente terapia de plasmaféresis con inmunoglobulina humana intravenosa – promedio de 5.43 sesiones – en quienes se obtuvo medición de PRA pre y post protocolo de desensibilización, con al menos evidencia en expediente físico y/o electrónico de un seguimiento por parte de la Unidad de Aféresis Terapéutica y Unidad de Trasplante Renal durante 12 meses. Aquellos pacientes que no reunieron los requisitos considerados en el protocolo se excluyeron del análisis final. Se consideraron todas

las comorbilidades de los pacientes, etiología de nefropatía – en los casos posibles – y variables demográficas comunes como edad, sexo, peso, talla. Se rescataron del expediente clínico antecedentes considerados por la literatura como factores de riesgo predisponentes para desensibilización tales como transfusiones (número total), trasplante previo y embarazos. Se obtuvo de la plataforma digital del laboratorio de la Unidad los niveles de creatinina y tasa de filtración glomerular previo al trasplante, a los 6 meses y 12 meses posterior al mismo. Lo anterior recabado para su análisis estadístico y cumplimiento de los objetivos secundarios planteados en el protocolo.

Medición de desenlaces

En todos se usó el esquema de tratamiento descrito por Jordan et al., en pacientes considerados hipersensibilizados (PRA con porcentajes $\geq 30\%$ en cualquiera de los tipos del panel reactivo de anticuerpos). De forma específica se buscó conocer el porcentaje de desensibilización posterior al tratamiento para establecer el éxito. De manera secundaria se obtuvieron; la prevalencia de pacientes hipersensibilizados, los factores de riesgo que propiciaron el desarrollo de hipersensibilización y el número de casos que presentaron rechazo del injerto en un período de 12 meses posterior a la fecha del trasplante.

Análisis Estadístico

Se empleó estadística descriptiva, se utilizó el programa de software GraphPad Prism 6 ® para el procesamiento de los datos y análisis estadístico de los resultados.

RESULTADOS

Características basales

Durante el periodo comprendido entre enero del 2012 y diciembre del 2016, se evaluaron a los pacientes en protocolo de trasplante renal quienes tuvieron como característica principal estar hipersensibilizados para HLA, tanto clase 1 como clase 2. La determinación fue con el porcentaje del Panel Reactivo de Anticuerpos usando el sistema Luminex. Durante dicho período se encontraron 42 pacientes con PRA \geq 30%, de un total 747 trasplantes realizados en dicho periodo, lo cual corresponde al 5,6% de toda la población trasplantada en el CMN La Raza. Se incluyeron en una búsqueda parcial 28 pacientes (3.7%) que fueron los que se sometieron al protocolo de desensibilización con plasmaféresis e inmunoglobulina, de los cuales únicamente 23 pacientes (3%) se incluyeron para el análisis estadístico al cumplir con todos los criterios de selección propuestos en el protocolo de estudio. De los 42 pacientes considerados de forma inicial por la presencia de hipersensibilidad, ocho no se tomaron en cuenta porque se perdió el seguimiento de los mismos y no fueron trasplantados, cuatro pacientes con PRA \geq 30% y fueron trasplantados se eliminaron del análisis final debido a que no fueron sometidos al protocolo de desensibilización descrito. Un paciente presentó defunción en el post operatorio inmediato, asociado a causa infecciosa en sitio quirúrgico y seis pacientes se eliminaron del estudio por no contar con evidencia en expediente del %PRA posterior a recibir el protocolo de desensibilización.

Al final se incluyeron un total de 23 pacientes al análisis estadístico, de los cuales 17 (73.9%) fueron mujeres y 7 (26.1%) hombres. Entre los datos demográficos se encontró lo siguiente: el promedio de edad fue de 33.8 años \pm 8.72

años (IC 95 % p = 0,334), peso 56.5 kg ± 3.56 kg (IC 95 % p = 0,36), talla 1.57 metros ± 0.4 metros (IC 95 % p = 0,53), IMC 23.02 kg/mt². El hemotipo con más frecuencia fue el O + con 18 pacientes (78%), seguido del A + con 4 pacientes (17.39%) y solo se encontró un paciente AB +. Ningún paciente con incompatibilidad ABO se incluyó en el estudio. Dentro de las comorbilidades asociadas, se encontró un paciente con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico y 18 pacientes (78%) con hipertensión arterial sistémica. No encontramos pacientes con otras comorbilidades asociadas como diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular diagnosticada al momento del trasplante y a 12 meses de seguimiento. La causa de la enfermedad renal crónica en 16 casos no se determinó (69.5%), lupus eritematoso sistémico se encontró en 1 caso, disgenesia renal 2 casos, síndromes glomerulares con 4 casos. Los datos demográficos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes incluidos.

Género	Masculino	17 (73.9%)
	Femenino	7 (26.1%)
Edad (años)		33.8
Peso (kg)		56.9
Talla (m)		1.57
IMC (kg/m ²)		23.07
Hemotipo	O +	18 (78%)
	A+	4 (17.39%)
	AB+	1 (4.3%)
HAS		18 (78%)
Diagnóstico	Desconocido	16 (69.5%)
	GMN	4 (17.39%)
	DR	2 (8.6%)

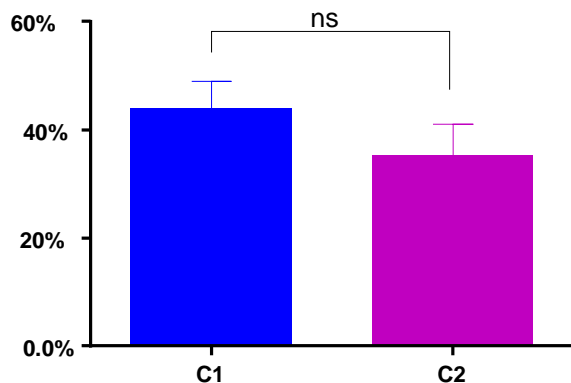
IMC (Índice de masa corporal, HAS (Hipertensión arterial sistémica), GMN (Glomerulonefritis), DR (Disgenesia renal)

Resultados principales

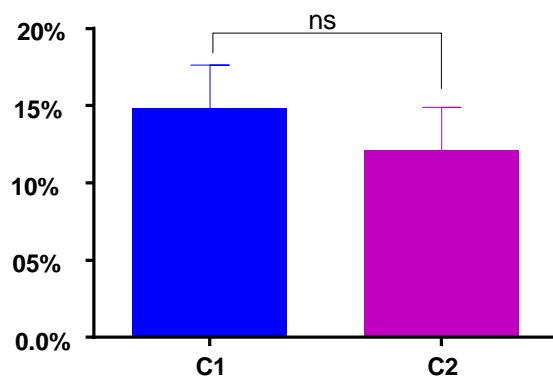
Los factores de riesgo para hipersensibilidad considerados fueron el número de transfusiones previas al trasplante, embarazos y pacientes que hayan tenido de forma previa otro trasplante renal. Se encontró lo siguiente: con trasplante renal previo 7 pacientes (30.4%), con embarazos previos al protocolo de trasplante 7 pacientes (30.4%), y pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas 17 casos (73.9%), siendo un promedio de 5.5 paquetes globulares. Se estimó el promedio del PRA antes y después del protocolo de desensibilización, tanto clase 1 y clase 2. El promedio de PRA clase 1 previo fue de $40\% \pm 28\%$ (IC 95 % $p = 0,31$), PRA clase 2 pre fue de $39\% \pm 33\%$ (IC 95 % $p = 0,43$); en tanto el PRA posterior al protocolo de desensibilización fue para clase 1 del $15\% \pm 13\%$ (IC 95 % $p = 0,53$) y PRA posterior clase 2 del $12\% \pm 13\%$ (IC 95 % $p = 0,53$).

Por la naturaleza de las variables al analizar el PRA se utilizó T student para hacer la comparativa del PRA de ambas clases antes y después al protocolo de desensibilización; el objetivo planteado fue valorar el éxito o fracaso de desensibilización con plasmaféresis e inmunoglobulina humana intravenosa (Gráfica

Gráfica 1. Comparación entre el PRA clase 1 (C1) y clase 2 (C2) pre desensibilización. NS (No significativo)



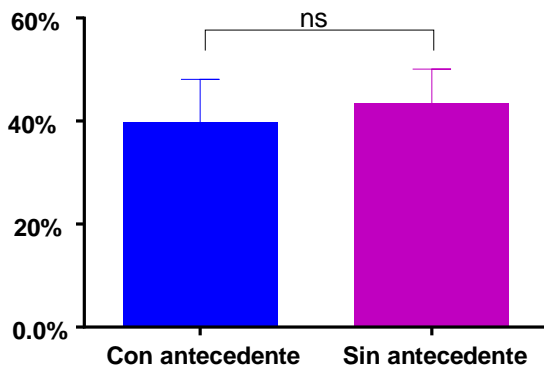
Gráfica 2. Comparación entre el PRA clase 1 (C1) y clase 2 (C2) post desensibilización. NS (No significativo)



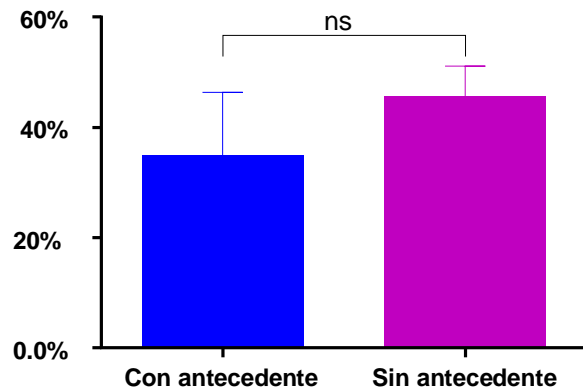
1 y 2).

Para la evaluación estadística del embarazo y el trasplante previo como factores de riesgo para hipersensibilización, se utilizó prueba de Fisher en tabla de contingencia. En las gráficas 3 y 4 se observa a relación entre los valores de PRA (clase 1 y clase 2) y el antecedente de embarazo, mientras que en las gráficas 5 y 6 se establece la relación con aquellos pacientes que previamente fueron sometidos a un trasplante renal.

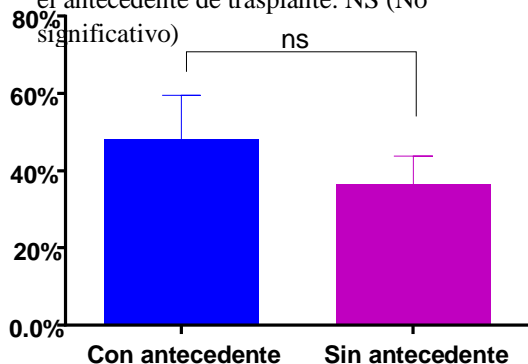
Gráfica 3. Comparación entre el PRA clase 1 (y el antecedente de embarazo. NS (No significativo)



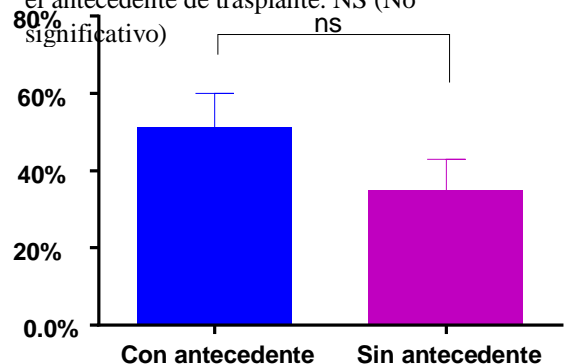
Gráfica 4. Comparación entre el PRA clase 2 (y el antecedente de embarazo. NS (No significativo)



Gráfica 5. Comparación entre el PRA clase 1 (y el antecedente de trasplante. NS (No significativo)



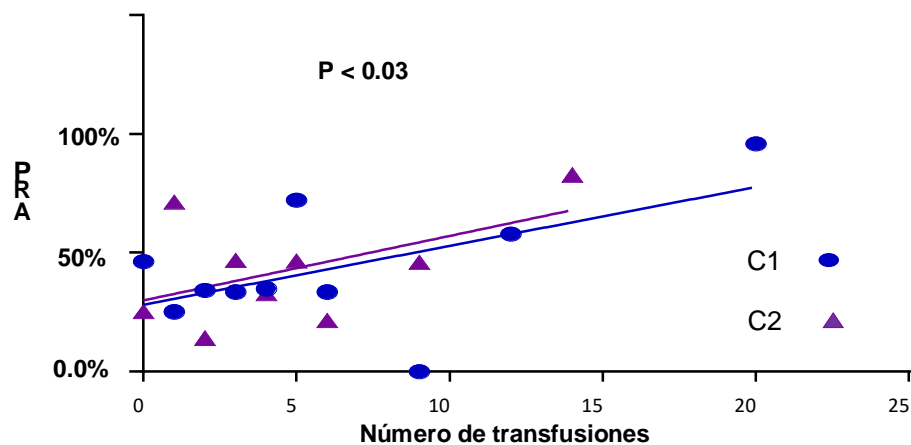
Gráfica 6. Comparación entre el PRA clase 2 (y el antecedente de trasplante. NS (No significativo)



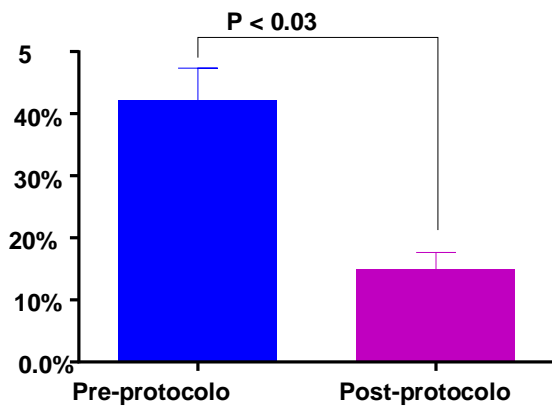
En lo referente a las transfusiones sanguíneas como factor de riesgo para el desarrollo de hipersensibilización, se tomó en cuenta no solo el antecedente de transfusión sanguínea, sino el número de paquetes globulares referidos por parte del paciente. Para el análisis estadístico por la naturaleza de las variables se utilizó análisis de regresión lineal para establecer el riesgo entre la magnitud del PRA y el número de paquetes globulares (Gráfica 7).

Para establecer la validez estadística del objetivo principal que fue determinar el éxito o fracaso del protocolo de desensibilización por medio de la disminución del PRA, posterior a someterse los pacientes a la terapia con plasmaféresis e inmunoglobulina se utilizó la prueba estadística de T student no pareada, donde se observó disminución del 37.5% del PRA clase 1 y 30.7% del PRA clase 2 posterior a la terapia (Gráfica 8 y 9).

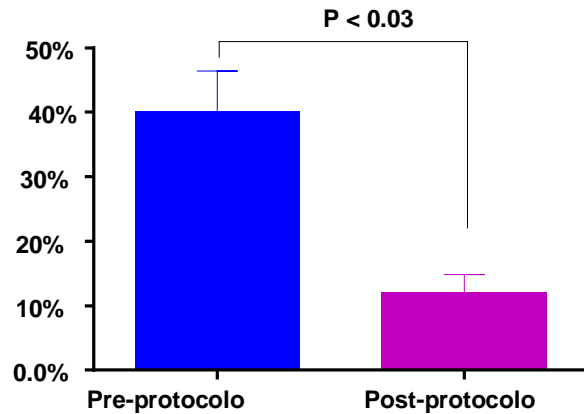
Gráfica 7. Relación entre niveles de PRA clase 1 y clase 2 con el número de transfusiones. Clase 1 (C1), clase 2 (C2).



Gráfica 8. Disminución del PRA clase 1 posterior a terapia de desensibilización, $p < 0.03$



Gráfica 9. Disminución del PRA clase 2 posterior a terapia de desensibilización, $p < 0.03$



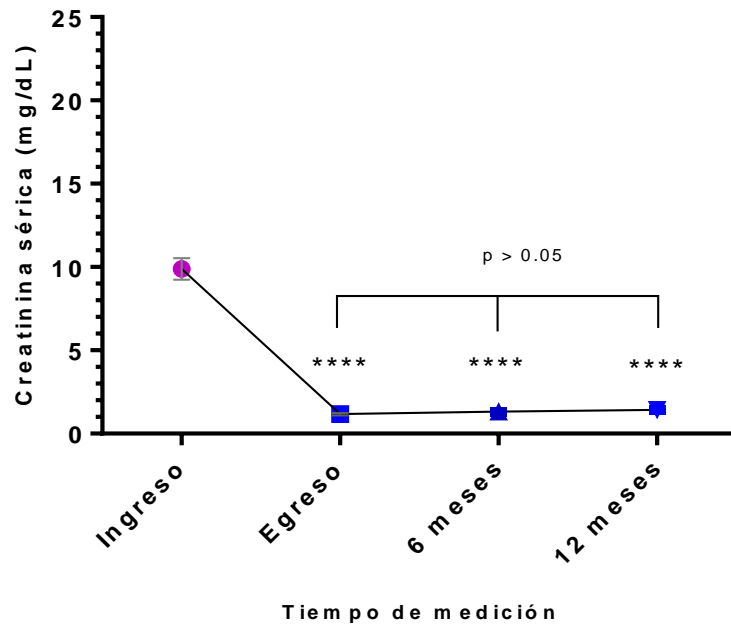
Referente a la sobrevida de los pacientes y la tasa de rechazo del injerto, en el seguimiento a 6 meses no se encontraron muertes de los pacientes que se tomaron en cuenta para el análisis final. Se realizó una prueba ANOVA para valorar la sobrevida del injerto con el seguimiento a partir de la creatinina y la tasa de filtrado glomerular estimada. El promedio de Creatinina basal (previo al trasplante) encontrado fue 10.07 mg/dL. Posterior a los 6 meses de seguimiento post trasplante la creatinina fue de 1.32 mg/dL (TFG 63.89 ml/min), mientras que a los 12 meses de 1.41 mg/dL (58.87 ml/min). Ningún paciente presentó rechazo renal agudo en el periodo de tiempo que abarca el estudio (Gráfica 10).

Evaluación de la plasmaféresis

Se realizaron un promedio de 5.43 sesiones de plasmaféresis por cada paciente, de los cuales 4 fueron llevados hasta 7 sesiones. Durante las sesiones los pacientes presentaron presión arterial sistólica promedio 126.65 mmHg \pm 2.24 (IC 95 % $p = 0,33$) y presión arterial diastólica 116.35 mmHg \pm 1.95 (IC 95 % $p = 0,33$). En cuanto a los parámetros que se obtuvieron de las sesiones fueron los siguientes; el tiempo promedio por cada sesión fue de 127 minutos \pm 2.82 (IC 95 % $p = 0,37$), el promedio de volumen plasmático removido 1.36 veces (IC 95 % $p = 0,45$), el

promedio de volumen plasmático procesado 6, 088 ml y el promedio de frascos de albumina usados por sesión fue de 15.3 frascos.

Gráfica 10. Comportamiento de la creatinina sérica a los 6 y 12 meses



DISCUSIÓN

Los pacientes con presencia de hipersensibilidad en protocolo de trasplante renal alrededor del mundo se estima del 21% [4], contrastado con apenas el 5% de pacientes hipersensibilizados en CMN La Raza. Estos pacientes no los consideraron candidatos a trasplante renal hasta la descripción de protocolos de desensibilización con plasmaféresis e inmunoglobulina [24], aunque dichos protocolos aún no son considerados por las guías internacionales de plasmaféresis. Actualmente son considerados para este tratamiento en caso de rechazo agudo renal e incompatibilidad ABO [33].

El éxito de dichos protocolos, en la literatura se ha medido a partir de sobrevida del injerto y paciente [34,35], pero no estimando la disminución del %PRA. En nuestro estudio se demostró que dicho protocolo es útil en este último rubro. El promedio del PRA previo al trasplante fue del 40 y 30 %, similar al reportado en otras series de casos, del 40% [32,36]. El éxito se demostró al obtener con significancia estadística disminución del PRA, 37.5% del PRA clase 1 y 30.7% del PRA clase 2, logrando obtener PRA < 30%.

Las técnicas empleadas descritas en la literatura son diversas. En nuestro centro se utilizó 30% de albúmina al 12.5% y mezclado con cristaloides, se logró un promedio de 1.36 veces de recambio plasmático. A diferencia de Segev y colaboradores, quienes lograron un recambio plasmático usando 50% reposición cristaloides con 50% albumina al 5%, [27]. Sonnedey y colaboradores mientras tanto consiguieron de 1 a 1.5 veces recambios plasmáticos reemplazando el 100% con albumina al 5% o plasma fresco congelado [28]. Si bien la literatura refiere que a mayor volumen de recambio y mayor número de recambios plasmáticos por

sesión se logra mayor porcentaje de depuración de anticuerpos [37], en nuestro estudio no se encontró que la técnica, el volumen de recambio plasmático y el número de veces de reemplazo plasmático por sesión influyeran en el éxito de la desensibilización, sin embargo, no presentó poder estadístico en el análisis realizado, y la medición no fue realizado posterior a cada sesión. La plasmaféresis además demostró ser un procedimiento relativamente seguro al solo presentar complicaciones en dos pacientes, uno de forma objetiva con presencia de fiebre aunque no atribuible al procedimiento y otro paciente que refirió ansiedad. Los pacientes como se observó en los resultados mostraron estabilidad hemodinámica durante la sesión de tratamiento.

Los factores de riesgo que más influyen y se analizaron en nuestro estudio son transfusiones, embarazos y trasplante previo [38]. Acorde a la literatura el más común son las transfusiones (58%), seguido del embarazo (20%) y el trasplante previo (5%) [8], a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio, 87% transfusiones previas, 37.5% embarazo y trasplante previo. Sin embargo, estos últimos factores de riesgo sin demostrar significancia estadística en el proceso de sensibilización. En el caso de las transfusiones, se encontró que a mayor número de transfusiones, es mayor el riesgo de sensibilización. A partir de 20 paquetes globulares transfundidos el 100% de pacientes se encontraron sensibilizados, mientras que con 15 transfusiones cerca del 80% de pacientes presentaran riesgo de sensibilizarse.

Anteriormente solo se otorgaba importancia en el pronóstico a los anticuerpos anti HLA clase I, sin embargo, como lo demostraron los trabajos de Pollinger y colaboradores, la presencia de anticuerpos cruzados contra HLA clase

II (rechazo humoral) incrementó en un 54% más el riesgo para desarrollar RAR comparado con aquellos que no los presentaron [9], sin embargo, en el presente trabajo, no se demostró diferencia pronóstica entre PRA clase 1 y clase 2 al seguimiento de 12 meses respecto a rechazo renal.

En la literatura se es optimista en cuanto a la sobrevida del injerto, encontrando en trabajos de Jin y colaboradores sobrevida del 100% a 35 meses, con creatininas estables promedio de 0.92 mg/dL [32]. Orandi y colaboradores reportan sobrevida del 86% a 5 años, siendo incluso la sobrevida del paciente mayor comparada con aquellos que se encuentran en lista de espera [39]. En este estudio se obtuvieron creatininas estables a 12 meses más altas que las reportadas por otros trabajos, con promedio de 1.41 mg/dL (58.87 mil/min), pero no se observaron casos de rechazo del injerto renal durante los 12 meses de observación.

Es importante notar que en los pacientes estudiados la comorbilidad que se presentó fue la hipertensión arterial sistémica (78%), mientras que otras enfermedades que pudieran interferir en la sobrevida de los pacientes como son diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular no fueron encontradas. Además que la mayoría de los pacientes eran jóvenes y sin obesidad, que son otros factores que pudieran influir en la sobrevida.

CONCLUSIONES

Se demostró que el protocolo de desensibilización con plasmaféresis tiene éxito en el proceso de desensibilización. Disminuye el porcentaje de PRA de ambas clases a menos del 30% y por consiguiente logra disminución en la tasa de rechazo renal. La presencia de PRA clase 2 no empeora el pronóstico comparado con aquellos pacientes que presentan PRA clase 1. Por lo cual presentar PRA clase 1 y clase 2 otorga el mismo riesgo de rechazo agudo renal. En el protocolo, no hay cambio en la eficacia del tratamiento al remover 1 o 1.5 veces el volumen plasmático por sesión. Sin embargo, para valorar de forma precisa sería ideal medir %PRA posterior a cada sesión de plasmaféresis.

De los factores de riesgo reportados por la literatura para sensibilización, solo las transfusiones y el número de las mismas confiere un mayor riesgo para hipersensibilidad, siendo directamente proporcional el porcentaje de PRA con el número de unidades transfundidas. El embarazo y trasplante previo no demostró poder estadístico como factor de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Trasplantes, Reporte anual 2016 de donación y trasplantes en México. Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.
2. Méndez Durán Antonio, Pérez Aguilar G, Ayala Ayala F, Ruíz Rosas R, González Izquierdo JJ, Dávila Torres J. Panorama epidemiológico de la insuficiencia renal crónica en el segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Dial Traspl.* 2014; 35(4):148–56.
3. Roodnat J. I., Kal-van Gestel J, Zuidema W, van Noord MA, van de Wetering S, Jzemarns J, et al. Successful Expansion of the Living Donor Pool by Alternative Living Donation Programs. *Am J Trans.* 2009(9):2150–6.
4. Hart A, Smith JM, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JI, et al. OPTN/SRTR 206 Annual data report Kidney. 2016.
5. Fehr T, Stussi G. ABO-incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012(17):376–85.
6. Glotz Denis, Antoine C, Dubois A. Antidonor Antibodies and Transplantation: How to Deal with Them Before and After Transplantation how to deal with Them Before and After Transplantation. *Trans.* 2005;79(3):30–2.
7. Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, Schweiter E, Hess J, Gurk Turner C, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer term outcomes. *Am J Trans.* 2009;9(3):536–42.

8. Redfield R. R., Scalea J, Zens T, Mandelbrot D, Levenson G, Kaufman D, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016(31):1746–53.
9. Pollinger H. S., Stegall MD, Gloor JM, Moore SB, DeGoey SR, Ploeger NA, et al. Kidney transplantation in patients with antibodies against donor HLA Class II. *Am J Trans*. 2007(7):857–63.
10. Keith Douglas S, Vranic Gayle M. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016:1–9.
11. Becker Luis E, Süsal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013(18):445–54.
12. Tedla Fasika M, Roche Recinos A, Brar A. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(6):630–7.
13. Kasatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med*. 2001;345(10):747–55.
14. Marfo K., Lu A, Ling Min, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011(6):922–36.
15. Floege Jürgen, Johnson R, Feehally J. *Comprehensive clinical Nephrology: Transplantation, Vol 2: Elsevier Saunders; 2010.*
16. Silvestre C, Furian L, Marson P, Tison T, Marchini F, Rossi B, et al. Desensitization With Plasmapheresis and Anti-Cd20 for ABO Incompatible Kidney Transplantation From Living Donor: Experience of a Single Center in Italy. *Trans Proc*. 2014(46):2209e2213.

17. de-Leo-Cervantes Claudia. Pruebas de Histocompatibilidad en el programa de Trasplantes. *Revista de Investigación clínica*. 2005;57(2):142–6.
18. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant*. 2014(28):494–507.
19. Gebel H. M, Bray R. Pre-transplant assessment of donorreactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: Contraindication vs. Risk. *Am J Trans*. 2003;3(12):70–4.
20. Cecka JM, Kucheryavaya AY, Reinsmoen NL, Leffell MS. Calculated PRA: Initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive crossmatches. *Am J Trans*. 2011(11):719–24.
21. Terasaki Paul I, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies a prospective trial. *Am J Trans*. 2004(4):438–43.
22. Lo P., Sharma AC, Wyburn J, Kate L, Wai C, Jeremy P, et al. Preconditioning Therapy in ABO Incompatible Living kidney transplantation a systematic review and meta analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):933–42.
23. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Clinical Trans*. 1998;65(2):224–8.
24. Jordan S. C., Bunnapradist S, Vo A, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living donor and cadaver recipients. *Trans*. 2003;76(4):631–6.

25. Montgomery R. A. ABO Incompatible Renal Transplantation A Paradigm ready for broad implementation. *Trans.* 2009(87):1246–55.
26. Montgomery R. A., Zachary A, Racusen L, Leffell M, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross match positive recipients. *Transplantation.* 2000;70(6):887–95.
27. Segev Dorry L, Simpkins CE, Warren DS, King KE, Shirey S, Maley WL, et al. ABO Incompatible High-Titer Renal Transplantation without Splenectomy or Anti-CD20 Treatment. *Am J Trans.* 2005(5):2570–5.
28. Sonnenday C. J., Warren D, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, et al. Plasmapheresis, immunoglobulin and anti cd 20 allow ABO incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Trans.* 2004(4):1315–22.
29. Stegall M. D., Gloor J, Winters JL, Moore SB, De Goey S. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. *Am J Trans.* 2006(6):346–51.
30. Flores-Gama Francisco, Mondragón Ramírez GA, Bochicchio Riccardelli T. Desensibilización y trasplante renal. Plasmaféresis-IVIG a dosis estándar en pacientes con alto riesgo inmunológico. *Cir Ciruj.* 2009(77):369–74.
31. Kale-Pradhan P B, Woo MH. A review of the effects plasmapheresis on drug clearance. *Pharmacotherapy.* 1997;17(4):684–95.
32. Jin MK, Cho JM, Kwon O, Hong KD, Choi JY, Yoon SH, et al. Successful Kidney Transplantation After Desensitization Using Plasmapheresis, Low-Dose

- Intravenous Immunoglobulin, and Rituximab in Highly Sensitized Patients: A Single-Center Experience. *Trans Proc.* 2012(44):200–3.
33. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif.* 2012;33:190–8.
 34. Caner S, Opelz G. Desensitization and survival in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017;95:317–8.
 35. Moreno-Ley P. I., Cruz Santiago SJ, Álvarez Rangel LE, Bernáldez Gómez G, Meza Jiménez G, Rivera Luna EN. Desensibilización en trasplante renal. Experiencia en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza» IMSS. *Revista Mexicana de Transplantes.* 2016;5(1):6–14.
 36. Klein K, Süsal C, Schäfer SM, Becker LE, Beimler J, Schwenger V, et al. Living donor kidney transplantation in patients with donor-specific HLA antibodies enabled by anti-CD20 therapy and peritransplant apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):199–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.030. PubMed PMID: 23357165.
 37. Sanoff SL, Balogun RA, Lobo PL. The role of therapeutic apheresis in high immunologic risk renal transplantation: A review of current trends. *Semin Dial.* 2012;25(2):193–200.
 38. Claas FH, Doxiadis II. Management of the highly sensitized patient. *Curr Opin in Immuno.* 2009;21:569–72.
 39. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016;374(10):940–50.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos:

Hoja de recolección de datos					
Nombre:		NSS:			
Edad:	Peso:	Talla:	IMC:		
Diagnóstico:		TSFR:	Hemotipo sanguíneo:		
HAS:		Embarazo:			
DM:		Trasplante previo:			
Transfusiones:					
PRA inicial:	PRA post:				
Cr inicial:	Cr 6 meses:		Cr 12 meses:		
TFG inicial:	TFG 6 meses:		TFG 12 meses		
Tipo de donador:		Hemotipo del donador:			
PLASMAFERESIS					
Sesiones	1	2	3	4	5
TA pre					
TA post					
Albúmina					
Tiempo					
VSP					
VPE					
VSR					
Inmunoglobulina					
Timoglobulina					
Esteroides					
Rituximab					
Tratamiento inmunosupresor de sostén					

Anexo 2: Protocolo de desensibilización empleado

