



UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**EFFECTO DEL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO SOBRE LA TASA DE
FILTRADO GLOMERULAR EN PACIENTES CON RECHAZO HUMORAL
AGUDO DEL CMN ISSSTE 20 DE NOVIEMBRE**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO:

ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. MIGUEL MAZA MORENO

ASESOR:

DR. MARIO EDUARDO ALAMILLA SÁNCHEZ

NO. REGISTRO: 144.2020

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2020



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MARIO ESTRADA ALAMILLA SÁNCHEZ
ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y ASESOR DE TESIS

DRA. JUVENAL TORRES PASTRANA
INVESTIGADOR ASOCIADO
JEFE Y ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTES

DR. SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA
INVESTIGADOR ASOCIADO
ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTES

DR. JOSE HORACIO CANO CERVANTES
INVESTIGADOR ASOCIADO
ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTES

DR. MIGUEL MAZA MORENO
AUTOR

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, familia y amigos, quienes en algún punto del tiempo me enseñaron lecciones invaluableles que guardo en la memoria y que aplicaré en el transcurso de mi vida y de mi profesión para mi bien y para el bien de los demás.

ÍNDICE

I.	TÍTULO.....	5
II.	IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES.....	6
III.	ABREVIATURAS.....	7
IV.	MARCO TEÓRICO.....	7
	• INTRODUCCIÓN.....	7
	• ANTECEDENTES.....	7
V.	JUSTIFICACIÓN.....	14
VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
VII.	OBJETIVOS.....	15
VIII.	HIPÓTESIS.....	15
IX.	MATERIAL Y MÉTODO.....	16
	• DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
	• UNIVERSO.....	16
	• CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	16
	• VARIABLES.....	17
	• TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.....	19
	• ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
	• ASPECTOS ÉTICOS.....	19
	• RECURSOS.....	20
X.	RESULTADOS.....	21
XI.	DISCUSIÓN.....	23
XII.	CONCLUSIONES.....	24
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
XIV.	ANEXOS.....	28

I. TÍTULO

“Efecto del recambio plasmático terapéutico sobre la tasa de filtrado glomerular estimada en pacientes con rechazo humoral agudo del CMN ISSSTE 20 de noviembre”



II. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Miguel Maza Moreno

Residente del tercer año de la especialidad de Nefrología

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE

Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP: 03229

m_maza_m@live.com.mx

Mario Eduardo Alamilla Sánchez

Médico adscrito del servicio de Nefrología

Asesor principal.

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE

Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP: 03229

Juvenal Torres Pastrana

Jefe de servicio y adscrito del servicio de Nefrología

Co-investigador

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE

Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP: 03229

Sergio Hernández Estrada

Médico adscrito del servicio de Nefrología y Unidad de Trasplantes

Co-investigador

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE

Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP: 03229

José Horacio Cano Cervantes

Médico adscrito del servicio de Nefrología y Unidad de Trasplantes

Co-investigador

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE

Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP: 03229

III. ABREVIATURAS:

RAMA – Rechazo agudo mediado por anticuerpos

TFGe – Tasa de filtrado glomerular estimada

TRP – Terapia de recambio plasmático

IFTA – Fibrosis intersticial y atrofia tubular

IV. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

En América Latina el número de trasplantes renales continua en aumento con una tasa creciente. La principal meta a largo plazo en el trasplante renal es lograr la tolerancia inmunológica del injerto. A pesar de los avances en investigación, el trasplante sigue requiriendo del uso de medicación inmunosupresora para evitar el rechazo, con el consiguiente aumento de los efectos adversos. El rechazo es una de las complicaciones más temidas en el trasplante. La evidencia creciente sugiere que la prevención y el tratamiento de la lesión mediada por anticuerpos requiere una combinación de estrategias para inhibir el desarrollo, la maduración y la actividad de las células B. A pesar de un número relativamente grande de estudios observacionales, no está claro qué combinación de terapia es la más segura y efectiva.

El presente estudio busca evaluar el impacto del recambio plasmático terapéutico medido con tasa de filtrado glomerular estimada (CKDEPI) a 1 y 3 meses post-tratamiento en pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología y Trasplante del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre.

ANTECEDENTES

El rechazo es una de las complicaciones más temidas en el trasplante. La incidencia global es del 5% al 10%, aunque puede tener una incidencia mayor, alrededor de 35%, en el grupo de alto riesgo inmunológico, de prevalencia creciente 2,3. El rechazo inicia por la presentación de aloantígenos al sistema inmune del receptor, con el consiguiente daño inmunomediado.

El diagnóstico de rechazo agudo es de sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica se da cuando hay una elevación >25% sobre la creatinina basal o proteinuria > 1 gr, sin un claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregidos otros factores. En el rechazo subclínico la elevación de azoados o proteinuria están ausentes y el diagnóstico se realiza por biopsias de protocolo o seguimiento 4–6 y la identificación de anticuerpos antidonador específico (ADE).

Se ha clasificado el rechazo según las características histológicas en rechazo celular y humoral.

El rechazo celular ha disminuido su incidencia luego de la introducción de tacrolimus y micofenolato. A pesar de esto, la supervivencia de los injertos no ha cambiado en los últimos 20 años, siendo la principal causa de pérdida de los injertos el rechazo humoral crónico 7,8.

El rechazo agudo se manifiesta por cambios en la creatinina (> 25 % sobre basal) sérica o proteinuria > 1 gramo, frecuentemente asintomáticos. En casos severos se observa hematuria, oliguria, hipertensión arterial, dolor y aumento del tamaño del injerto renal 10,11.

El diagnóstico de disfunción de injerto en el trasplante renal resulta un desafío, dada la variabilidad frecuente de la creatinina sérica, vinculada a la titulación de fármacos inmunosupresores y el estado de volemia. Trabajos retrospectivos utilizando los criterios de RIFLE y AKIN muestran que los episodios de lesión renal aguda (LRA) se asocian a una peor sobrevida del injerto 12,13. Los trasplantados renales son susceptibles a desarrollar LRA dado que la "reserva" funcional renal se encuentra disminuida. La capacidad de respuesta está alterada por la reducción de la masa renal, el uso de inhibidores de la Calcineurina y la ausencia de inervación del riñón trasplantado 14.

Diagnóstico de rechazo. Clasificación de Banff

El diagnóstico de rechazo es histológico, utilizando los criterios de Banff. Dicha clasificación se revisa cada 2 años, la última actualización se realizó en 2017 (clasificación utilizada en este estudio). La ventaja de utilizar la clasificación de Banff es su correlación patológica y pronóstica. Es así que la clasificación de rechazo con un criterio temporal en hiperagudo, agudo y crónico se ha sustituido por la clasificación de Banff 16–18.

La biopsia renal debe realizarse guiada por ultrasonido en tiempo real, se considera una muestra como adecuada cuando contiene al menos 10 glomérulos y al menos 2 arterias, mientras que el requerimiento mínimo son 7 glomérulos y una arteria 19. Se deben realizar todas las técnicas con microscopía óptica, inmunofluorescencia para Ig y complemento, C4d ya sea por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Se reconocen 5 categorías histológicas en Banff: 1.- Normal; 2.- Cambios mediados por anticuerpos (que a su vez se subdivide en RAMA (rechazo agudo mediado por anticuerpos), rechazo crónico mediado por anticuerpos y C4d+ sin evidencia de rechazo activo); 3.- Cambios limitrofes; 4.- Rechazo celular (subdividido en agudo y crónico); 5.- Fibrosis intersticial y atrofia tubular, de etiología no específica 20–22.

Rechazo mediado por anticuerpos

Existen 3 categorías de cambios mediados por anticuerpos: C4d sin rechazo, rechazo mediado por anticuerpos agudo y rechazo mediado por anticuerpos crónico 17,21.

Diagnóstico de rechazo agudo/activo mediado por anticuerpos

Para realizar diagnóstico de RAMA se requieren los siguientes 3 pilares (en caso de presentar 2 de 3 pilares se clasifica como sospecha de RAMA).

a) Lesiones histológicas (agudas o activas)

La lesión histológica fundamental es la inflamación de la microcirculación manifestada por glomerulitis (g), capilaritis peritubular (ptc) y microangiopatía trombótica. También puede observarse frecuentemente necrosis tubular aguda y mas raramente arteritis intimal. La glomerulitis es la oclusión completa o parcial de al menos un capilar glomerular por infiltración de leucocitos y/o tumefacción de las células endoteliales, y se representa como g y se estadifica de 0 a 3. La capilaritis

peritubular se define por la presencia de células inflamatorias en más del 10% de los capilares peritubulares corticales, se representa como ptc y se estadifica de 0 a 3. La microangiopatía trombótica se manifiesta como trombos intracapilares, edema endotelial, ensanchamiento subendotelial, glomérulos isquémicos y mesangiolisis 25.

b) Interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio

Es el segundo pilar diagnóstico e incluye la presencia de C4d en capilares peritubulares, la inflamación microvascular moderada dada por la suma de glomerulitis y capilaritis con una puntuación mayor a 2 ($g + ptc \geq 2$) y la expresión aumentada de transcritos de activación endotelial u otro marcador de activación endotelial. La presencia de cualquiera de ellos es válida como criterio diagnóstico 16.

El C4d se reconoció históricamente como característico del rechazo mediado por anticuerpos, es un producto de la activación de la fracción C4 del complemento y no tiene acción biológica conocida. Puede ser activado por la vía clásica y de las lectinas y sirve como huella de la interacción antígeno-anticuerpo en la superficie del endotelio 30. Desde Banff 2013 se establece como equivalente al C4d la presencia de inflamación de la microcirculación moderada ($g + ptg > 2$) y se añadió una nueva categoría que es el rechazo mediado por anticuerpos C4d negativo. Este cambio permitió aumentar el diagnóstico positivo de rechazo mediado por anticuerpos y disminuir la sospecha del mismo 23,31. En 2013 también se agrega como equivalente al C4d el análisis de transcritos de ARN mensajero provenientes del daño endotelial, que se alteran en el rechazo mediado por anticuerpos y tienen una huella característica 32,33.

c) Anticuerpos donante específico

Los anticuerpos donante específico (ADE) pueden estar dirigidos contra moléculas HLA o no HLA del endotelio. Los anticuerpos HLA donante específico constituyen el 90% de los ADE responsables de los rechazos mediados por anticuerpos 34. Estos deben ser determinados en el momento del diagnóstico. Los ADE pueden estar dirigidos contra moléculas de HLA clase I (A, B y C) o HLA de clase II (DP, DQ y DR). La tecnología para la detección de anticuerpos HLA ha avanzado desde la citotoxicidad dependiente de anticuerpos hasta el LUMINEX o ensayos de fase sólida. La documentación de ADE debe hacerse utilizando métodos validados. Para los anticuerpos contra HLA idealmente deberá ser un ensayo en fase sólida o LUMINEX 21. La determinación de anticuerpos no HLA no ha sido validada en la clínica, pueden estar dirigidos contra la cadena A relacionado con la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad anticuerpo MICA y el receptor de angiotensina tipo 1 35,36.

La presencia de ADE se asocia a mal pronóstico de los injertos, al desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos subclínico, agudo y crónico 35,37,38. El uso de la medida del mean fluorescent intensity (MFI) o intensidad de fluorescencia media por el LUMINEX se ha postulado como medida de fuerza o títulos de los anticuerpos. Sin embargo, la relación entre el título de anticuerpos y la intensidad de fluorescencia no es lineal; por lo que dicho ensayo no es considerado cuantitativo, sino que es un ensayo cualitativo. Hay pacientes con elevados MFI que no desarrollan rechazo agudo mediado por anticuerpos y viceversa. La tecnología LUMINEX nos permite identificar los pacientes en riesgo, pero tiene algunas desventajas. En primer lugar, la falta de estandarización de la técnica, lo que determina que cada centro deba establecer su punto de corte de MFI. En segundo lugar, los falsos negativos por la presencia de inhibidores en el suero, por el llamado "efecto prozona". Tambur et al. demostraron que este efecto puede observarse en presencia de múltiples ADE, y cuando se realizan diluciones de la muestra este efecto se revierte y se puede demostrar la presencia de los

ADE el suero. En tercer lugar, no todos los ADE identificados tienen significado patológico 38,39. También existen variaciones en concentración de antígenos entre las marcas de reactivos. Finalmente, la concentración de algunos antígenos en las esferas es muy escasa, derivando en un MFI bajo, teniendo sin embargo un efecto patogénico 38,39. Recientemente se introdujeron ensayos de fase sólida por LUMINEX para detectar anticuerpos capaces de fijar el C1q. Esta modificación mejorará la capacidad de predicción para el rechazo mediado por anticuerpos 39–42.

Fenotipos de rechazo mediado por anticuerpos agudo/activo

Según la clínica, la histología y la determinación de anticuerpos se reconocen 2 fenotipos de rechazo agudo:

- Rechazo temprano: ocurre en pacientes sensibilizados, durante los primeros 6 meses postrasplante, generalmente C4d positivo y responde al tratamiento, aunque aumenta la probabilidad de rechazo humoral crónico. Este tipo de rechazo se puede prevenir con la adecuada selección de los donantes evitando el trasplante con anticuerpos donante específico.
- Rechazo tardío: ocurre después de los primeros 6 meses postrasplante, en pacientes sin ADE pretrasplante y generación de ADE anti-HLA de novo, usualmente es C4d negativo y está asociado a la no adherencia al tratamiento farmacológico, con peor respuesta al tratamiento 43.

El rechazo agudo/activo subclínico

Este rechazo hace referencia al hallazgo en las biopsias de seguimiento de la histología característica de rechazo agudo, en ausencia de disfunción del injerto. El conocimiento de sus mecanismos y el posible tratamiento es objeto de estudio en la actualidad. Sin embargo en general se trata a todos los pacientes con rechazo subclínico.

Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo

Constituye una de las causas principales de pérdida de los injertos, y se asocia a mal pronóstico 44,45. La característica que permite el diagnóstico es el hallazgo histológico de la glomerulopatía del trasplante (GT) 46. La GT se diagnostica en etapas avanzadas por microscopía óptica por la aparición de dobles contornos y expansión de la matriz mesangial. Los cambios leves en la microscopía de luz están asociados con cambios avanzados en microscopía electrónica (ME) y mal pronóstico 47. Los cambios preceden a cualquier manifestación clínica 48. En la microscopía electrónica se aprecia la multilaminación de la membrana basal capilar y/o engrosamiento y duplicación de la membrana basal glomerular 46.

Desde el punto de vista clínico cursa en 2 etapas. Una etapa subclínica sin alteraciones en la función renal ni proteinuria, cuyo único hallazgo es la GT en las biopsias de protocolo. En etapas precoces (dentro del primer año postrasplante) pueden existir evidencias de la GT en la ME con multilaminación de los capilares peritubulares, sin cambios en la microscopía óptica 46,47. Una segunda etapa clínica, caracterizada por disfunción crónica del injerto, con proteinuria e hipertensión arterial. Cuando está presente se asocia a mal pronóstico, y lleva a la pérdida del injerto en un corto periodo 49,50. Los pacientes con rechazo crónico pueden asociar elementos de daño activo en la microcirculación mediada por anticuerpos, conocido como rechazo crónico activo.

El rechazo crónico activo se define por la presencia concomitante de:

- Evidencia histológica de daño tisular crónico como:

- Glomerulopatía del trasplante (cg > 0), si no hay microangiopatía crónica.
- Delaminación severa de la membrana basal de los capilares peritubulares (en la microscopia electrónica (> 7 capas en un capilar peritubular cortical y > 5 en 2 capilares adicionales, evitando cortes tangenciales).
- Fibrosis de la íntima arterial de inicio reciente, descartando otras causas; los leucocitos dentro de la íntima esclerótica apoyan el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos crónico (excluido el rechazo mediado por células previo).
- Evidencia de interacción de anticuerpos (actual o reciente) dado por cualquiera de los siguientes:
 - C4d en los capilares peritubulares.
 - Inflamación de la microcirculación moderada: (g + ptg > 2).
 - Marcadores moleculares (endothelial-associated transcripts).
 - Evidencia de anticuerpos donantes específico (HLA y no HLA) 21.

Prevención

La mejor estrategia para el manejo del rechazo es su prevención, que se debe realizar desde la procuración de órganos. Evitar en lo posible el trasplante en pacientes con anticuerpos donante específico preformados, mantener una inmunosupresión adecuada, oportuna y eficaz. Existen grupos de pacientes de mayor riesgo para rechazo y en ellos se propone el uso de inmunosupresores en la inducción y no minimizar los de mantenimiento 51. La inmunosupresión combinada con tacrolimus y micofenolato se ha asociado a menor riesgo de rechazo 52–53.

En el seguimiento de los pacientes trasplantados no existe una herramienta capaz de medir el grado de inmunosupresión, ni su relación de eficacia con la reactividad inmune del paciente. Entre las herramientas en estudio se encuentra el alloreactive T-cell interferon-gamma enzymelinked, que mide el número de las células T memoria alorreactivas. Recientemente Crespo et al. demostraron su utilidad en predecir el rechazo agudo celular y la producción de anticuerpos donante específico 53. También se encuentran en fase de estudio otros biomarcadores como: CXCL-9, CXCL-10 y subpoblaciones celulares para predecir el riesgo de rechazo y pérdida del injerto.

Tratamiento

Los distintos centros de trasplante utilizan diversos esquemas terapéuticos del rechazo agudo. La información disponible para tomar decisiones se basa en estudios con números bajos de pacientes, no aleatorizados y en algunos casos análisis retrospectivos. La evaluación de los distintos tratamientos se ve dificultada por los cambios en los criterios de diagnóstico de rechazo, que hacen que se comparen grupos heterogéneos de pacientes 31.

Frente a cualquier tipo de rechazo se debe pensar que la inmunosupresión es inadecuada. Esta puede ser inadecuada por: minimización por parte el equipo médico, ser insuficiente frente a una mayor reactividad de la respuesta inmune del paciente, o insuficiente por la no adherencia del paciente. Los niveles plasmáticos de tacrolimus < 5 ng/ml y el uso de dosis de micofenolato < 500 mg/día se han asociado a mayor riesgo de rechazo 44,46. Por lo tanto, frente a un episodio de rechazo se debe aumentar la inmunosupresión. En caso de recibir ciclosporina se plantea sustituir por tacrolimus alcanzando niveles próximos a 10 ng/ml. En caso de recibir azatioprina se plantea

cambiar por micofenolato a dosis adecuadas de 2 g para evitar la recurrencia del rechazo, así como reintroducir los corticoides si no los recibía 52.

Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos

El objetivo principal del tratamiento del RAMA es eliminar los ADES existentes y erradicar la población clonal de células B o células plasmáticas que es responsable de su producción. En general, se trata a todos los pacientes que tienen evidencia de RAMA activo en la biopsia. Así mismo, se da tratamiento a pacientes que se descubre que tienen RAMA subclínico mediante biopsia de vigilancia. De igual forma, se debe tratar a pacientes con RAMA C4d-negativo con el mismo enfoque que usamos en pacientes con RAMA C4d-positivo.

El tratamiento óptimo de RAMA no está claro y no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con un poder estadístico adecuado para comparar la seguridad y eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas 50. Las recomendaciones para el tratamiento de RAMA se basan principalmente en la evidencia disponible de baja calidad y son en gran medida consistentes con las guías de práctica clínica de enfermedad renal 2009: mejora de los resultados globales (KDIGO) 51.

El tratamiento de RAMA ha evolucionado de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a regímenes combinados usando esteroides, TRP, IVIG y rituximab. Los ensayos clínicos han demostrado mejoras en la supervivencia del injerto con TRP + IVIG versus TRP solo o IVIG solo, y TRP + rituximab versus TRP solo. Un estudio no aleatorizado comparó la dosis alta de IVIG con TRP + IVIG + rituximab y mostró una mejor supervivencia del injerto y niveles más bajos de ADES después del trasplante con este último (Lefaucheur, 2009). Sin embargo, el uso de rituximab se ha asociado con mayores tasas de infección. En las Guías KDIGO 2009 se sugiere el tratamiento del rechazo humoral agudo con metilprednisolona, terapia de recambio plasmático (TRP) e inmunoglobulinas polivalentes endovenosas 52.

El uso de remoción de anticuerpos se basa en un trabajo de Bohming, un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo donde analizaron la eficacia del uso versus no uso de inmunoadsorción. Se incluyeron 5 pacientes en cada rama y se suspendió el ensayo, dado que se observó recuperación de la función en todos los pacientes del grupo con inmunoadsorción, sin recuperación en el grupo sin tratamiento 44,45.

En la última década aumentó la utilización de tratamientos dirigidos a la remoción de anticuerpos como la TRP, considerándose al momento actual el tratamiento de elección, existiendo hasta la fecha únicamente 3 ensayos clínicos aleatorizados con una muestra de pacientes relativamente escasa 46,47. La dosis objetivo del recambio plasmático terapéutico no está bien determinada; siendo la utilizada en diversos estudios un objetivo de recambio plasmático de 1 a 1.5 volúmenes plasmáticos por procedimiento 53. Se utiliza como líquido de reposición albúmina al 4 o 5% generalmente y soluciones fisiológicas. Se recomienda realizarse en días alternos (así permitiendo la redistribución de las inmunoglobulinas entre espacio intravascular e intersticial) en combinación con inmunoglobulina intravenosa de reposición (100 mg/kg) al término de la sesión de TRP 53.

El uso de inmunoglobulinas a dosis elevadas (1-2 g/kg) se basó en su inicio en el uso de las mismas en enfermedades reumatológicas para inmunomodulación. Los efectos postulados de la IgIV en el sistema inmune incluyen la neutralización de anticuerpos y citoquinas, depleción de neutrófilos y eosinófilos, eliminación de anafilatoxinas tales como C3a y C5a, bloqueo de los receptores celulares, regulación negativa de activación de Fc gamma receptores, reducción de la vida media de anticuerpos por la competencia con anticuerpos patológicos para la unión a los receptores 30,31. La glucosilación del fragmento Fc parece ser crucial para la eficacia de IVIG, solo una minoría de la IgG

sérica total tiene residuos de ácido siálico, lo que explica que sean necesarias altas dosis de IgIV para la eficacia terapéutica. Si bien hay muchos grupos que la incluyen en sus protocolos terapéuticos, no hay ensayos clínicos controlados en rechazo humoral agudo 41. Casadei et al. demostraron en 2001 en un ensayo clínico controlado su utilidad previamente en el rechazo celular corticorresistente 50.

El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido a las células CD20 positivas, por su mecanismo de acción, es cada vez más utilizado como parte del tratamiento de RAMA., especialmente en aquellos casos que exista inflamación microvascular. Sautenet et al. reportan los resultados de RITUX ERAH, un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico de fase III que compara el tratamiento con rituximab versus placebo en el tratamiento del rechazo agudo temprano 48. A todos los pacientes se les realizó tratamiento estándar con TRP a 1.5 recambios, IgIV 100 mg/kg luego de cada procedimiento como reposición y 2 dosis al finalizar los recambios plasmáticos (2 g/kg). En ambos grupos disminuyó la proteinuria y la creatinina sérica luego del tratamiento inicial. Sin embargo, el uso de rituximab a una dosis de 375 mg/m² no determinó cambios en la creatinina sérica ni en la proteinuria al año. El grupo de rituximab presentó al año menor puntuación de inflamación microvascular, de fibrosis intersticial y de atrofia tubular. A destacar del grupo rituximab fue la mayor incidencia de infecciones oportunistas (herpes, BK virus, citomegalovirus, etc.) 49. Dado que en algunos estudios el uso de rituximab se asoció a riesgo aumentado de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, se recomienda la profilaxis con TMP SMX por un año 51. Se han propuesto otros tratamientos con bortezomib, eculizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra C5a, inhibidor de la etapa terminal de la cascada de complemento), anticuerpo monoclonal antiC1q y esplenectomía, aunque con escasa evidencia 53.

En cuanto al monitoreo de la respuesta a la terapia, como se mencionó anteriormente, los pacientes con RAMA activo pueden ser tratados de forma ambulatoria, pero generalmente se recomienda la admisión de pacientes a hospitalización dada la complejidad del régimen de tratamiento. Se mide de manera diaria la creatinina sérica, los electrolitos y un recuento sanguíneo completo antes de cada sesión de plasmaféresis o semanalmente durante cuatro semanas si no se realiza plasmaféresis. Los pacientes pueden egresar una vez se completa el tratamiento y regresar al mes y al tercer mes para su seguimiento, momento en el cual medimos un nivel de ADE y repetimos una biopsia de aloinjerto renal si no se realizó una biopsia antes en el curso del tratamiento 52. Los datos sobre el seguimiento de RAMA son limitados 4,52,53. En general, la supervivencia del injerto a un año después del tratamiento de RAMA clínico y subclínico es de aproximadamente 80 y 95 por ciento, respectivamente 51. Se considera que los pacientes tienen una respuesta exitosa si cumplen con todos los siguientes parámetros dentro de los tres meses de tratamiento:

- Disminución de la creatinina sérica dentro del 20 al 30 por ciento del nivel basal
- Disminución de la proteinuria al nivel basal
- Disminución del ADE inmunodominante en > 50 por ciento
- Resolución de cambios asociados con RAMA en la biopsia renal de control

Pronóstico

El pronóstico del rechazo mediado por células depende de su severidad y respuesta al tratamiento. El que responde parece no tener impacto en la supervivencia del injerto, mientras que el rechazo celular tardío y el asociado a arteritis son los que conllevan peor pronóstico. Además, el rechazo celular se

asocia a la formación de anticuerpos donante específico en un 15% de los casos y al desarrollo rechazo humoral subsiguiente 47-53

El rechazo agudo mediado por anticuerpos aumenta el riesgo de rechazo humoral crónico y disminuye la sobrevida del injerto. El tratamiento del rechazo determina una mayor carga de inmunosupresión que aumenta el riesgo de los efectos adversos, como infecciones y neoplasias. Por tanto, parece claro que el mejor tratamiento del rechazo es prevenir su aparición, evitando cuando sea posible el trasplante en presencia de anticuerpos donante específico y optimizando la inmunosupresión haciendo hincapié en la adherencia.

V. JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal es la única modalidad de sustitución renal que mejora la sobrevida a largo plazo, en México el número de trasplantes ha incrementado y continua en aumento con una tasa creciente. Esto implica un gran esfuerzo y responsabilidad por parte de las instituciones que destinan un presupuesto para que se lleve a cabo el trasplante, los médicos implicados en su preparación y cuidado y finalmente el paciente que se compromete a llevar un protocolo y posteriormente un seguimiento estrecho y con adherencia adecuada a la medicación.

Con el desarrollo, basado en el conocimiento de las distintas vías inmunológicas capaces de generar respuestas capaces de generar rechazos celulares o humorales desde la primer semana de trasplante, de nuevos fármacos y esquemas terapéuticos para la inducción y el mantenimiento de los pacientes, la sobrevida de los injertos ha mejorado notablemente y las causas de falla de los mismos han cambiado identificándose como el primer lugar de pérdida de injerto posterior al año la nefropatía crónica del injerto, siendo el principal factor de riesgo para su desarrollo el rechazo agudo mediado por anticuerpos. Al analizar esto nos damos cuenta de la importancia no solo de una identificación y diagnóstico de manera oportuna, si no de brindar una terapia lo más efectiva posible con el fin de alargar la vida media del injerto, que a su vez se traduce en menor tiempo enfermedad renal crónica en etapa terminal y mayor sobrevida global.

Llama la atención que a pesar de esto existen pocos ensayos clínicos de calidad que comparen las distintas opciones terapéuticas y la efectividad de las mismas. Es por eso que al ser un centro de referencia nacional (y el único a nivel nacional que realiza recambio plasmático con membrana). La finalidad de este estudio es brindar información pronóstica en términos de sobrevida de injerto medida mediante TFG con relación a este tipo de terapia. Esto último con el fin de otorgar tratamientos de forma oportuna y con esto tener la posibilidad de mejorar el pronóstico del injerto y por otra parte, retirar o no otorgar tratamientos enérgicos en aquellos pacientes donde el riesgo de complicaciones y costo sea mayor al beneficio esperado.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad del recambio plasmático terapéutico medido con tasa de filtrado glomerular estimada (CKDEPI) a 1 y 3 meses post-tratamiento en pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología y Trasplante del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”?

VII. OBJETIVOS

General:

Análizar el efecto del recambio plasmático terapéutico sobre la tasa de filtrado glomerular a 1 y 3 meses post-tratamiento en pacientes con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos, trasplantados en el servicio de Nefrología y Trasplantes del CMN 20 de Noviembre.

Específicos:

- Valorar el efecto de la temporalidad de RAMA (temprano o tardío) sobre la TFG a 1 y 3 meses.
- Valorar el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) y severidad del rechazo (suma de glomerulitis + capilaritis peritubular) sobre la TFG a 1 y 3 meses.
- Valorar la seguridad del recambio plasmático terapéutico con membrana y brindada por nefrólogo.

VIII. HIPÓTESIS

- Ha. El recambio plasmático terapéutico mejora el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de RAMA, trasplantados en el servicio de Nefrología y Trasplantes del CMN 20 de Noviembre.
- H0. El recambio plasmático terapéutico no mejorara el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de RAMA, trasplantados en el servicio de Nefrología y Trasplantes del CMN 20 de Noviembre.

IX. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y de carácter retrospectivo de revisión de expedientes de la población atendida en el servicio de Nefrología del trasplante que cuenten con diagnóstico de Rechazo agudo mediado por anticuerpos y tratamiento con recambio plasmático terapéutico realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de Junio de 2017 a Enero de 2019.

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos y tratamiento con recambio plasmático terapéutico, corroborados con el registro del área de Nefrología del Trasplante del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, que cumplan los criterios de inclusión descritos, firma de consentimiento informado y posterior recopilación de datos.

Criterios de inclusión

- Pacientes que cuenten con expediente en el CMN "20 de Noviembre"
- Edad mayor a 15 años
- Trasplante renal ABO compatible realizado en CMN "20 de Noviembre" en el periodo de tiempo establecido (01 de Junio de 2017 al 31 de Enero de 2019).
- Diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (Criterios BANFF 2017).
- Presencia de Anticuerpos anti-donador específico por técnica de Luminex y títulos de MFI > 999.

Criterios de exclusión

- Pacientes con Rechazo crónico mediado por anticuerpos.
- Proteinuria > 3 gr/24 hrs y/o con TFG < 30 ml/min.
- Antecedente de infección por virus BK, CMV o malignidad.
- Pacientes con registro de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos fuera del periodo de tiempo establecido.

Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan perdido seguimiento en el servicio de nefrología del trasplante del CMN "20 de Noviembre".
- Pacientes que hayan sido dados de baja del servicio o del CMN "20 de Noviembre".
- Pacientes que no cuenten con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a recibir recambio plasmático terapéutico.

VARIABLES

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Calificación unidades-categorías
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la de la realización del estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	(1) Masculino (2) Femenino
Causa de enfermedad renal crónica	Diagnóstico documentado en expediente sobre causa de ERC	Cualitativa nominal	(1) No filiada (2) Diabetes Mellitus (3) Hipertensión arterial (4) Glomerulopatía (se especifica cual en este caso)
Fecha de trasplante renal	Fecha en la cual fue sometido a trasplante renal	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Fecha de RAMA	Fecha en la cual se diagnostica mediante criterios de BANNF rechazo agudo humoral	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Comorbilidades	Enfermedades o padecimientos presentes en el paciente de forma simultánea como antecedentes a la patología principal nefrológica	Cualitativa nominal	(1) Diabetes mellitus (2) Hipertensión arterial
Rechazo temprano o tardío	Temprano: < 6 meses post-trasplante Tardío: > 6 meses post- trasplante	Cualitativa nominal	(1) Temprano (2) Tardío
Tipo de trasplante	Tipo de trasplante renal, es decir si fue de donador vivo (relacionado o no) ó cadavérico	Cualitativa nominal	(1) Vivo relacionado (2) Vivo no relacionado (3) Cadavérico
Terapia de inducción	Tipo de inmunosupresor utilizado para la inducción del trasplante	Cualitativa nominal	(1) Timoglobulina (2) Basiliximab
Terapia de mantenimiento	Tipo de inmunosupresor utilizado para el mantenimiento del trasplante	Cualitativa nominal	(1) Triple (prednisona, micofenolato y tacrolimus) (2) Triple (prednisona, micofenolato y ciclosporina) (3) Triple (prednisona, azatioprina y tacrolimus) (4) Doble (micofenolato y tacrolimus)
P.R.A. Clase I pre-TR	Panel reactivo a anticuerpos HLA Clase I previo al trasplante renal	Cuantitativa continua	%
P.R.A. Clase I post-TR	Panel reactivo a anticuerpos HLA Clase I posterior al trasplante renal	Cuantitativa continua	%
P.R.A. Clase II pre-TR	Panel reactivo a anticuerpos HLA Clase II previo al trasplante renal	Cuantitativa continua	%
P.R.A. Clase II post-TR	Panel reactivo a anticuerpos HLA Clase II posterior al trasplante renal	Cuantitativa continua	%
Creatinina sérica al egreso del trasplante renal, basal, al 1er y 3er mes.	Compuesto orgánico producto de degradación de proteínas, derivado de la degradación de la creatina muscular. Utilizado como parámetro de función renal para calcular la tasa de filtrado glomerular. Medida al egreso o 7 días post- trasplante, basal (3 meses previo a evento de rechazo), al 1er, 3er y 6º mes.	Cuantitativa continua	mg/dL

Tasa de filtrado glomerular al egreso del trasplante renal, basal, al 1er, 3er y 6º mes.	Parámetro funcional renal que se refiere al volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Medida al egreso o 7 días post- trasplante, basal (3 meses previo a evento de rechazo), al 1er, 3er y 6º mes.	Cuantitativa continua	mL/min/1,73 m2 (fórmula de CKD-EPI de 4 parámetros)
Nivel de tacrolimus promedio	Promedio de los niveles de tacrolimus en por lo menos 3 determinaciones de los últimos 6 meses previo al rechazo	Cuantitativa continua	ng/ml
Variabilidad intraindividual de tacrolimus	Es igual al cociente de la desviación estándar entre el promedio aritmético multiplicado por 100: (SdtD/Prom) * 100	Cuantitativa continua	%
Enfermedad ó Infección por CMV pre-RAMA	Presencia de datos clínicos y bioquímicos (>1000 copias por PCR) de enfermedad o infección por CMV previo al rechazo	Cualitativa nominal	(1) Si (2) No
Enfermedad ó Infección por virus BK pre-RAMA	Presencia de datos clínicos y bioquímicos (>10000 copias por PCR) de infección por virus BK previo al rechazo	Cualitativa nominal	(1) Si (2) No
Infección grave 3 meses posterior a TRP	Presencia de infección documentada en expediente por CMV, BK u otras infecciones que hayan requerido hospitalización a 3 meses posterior a terapia de recambio plasmático terapéutico	Cualitativa nominal	(1) Si (2) No
Grado de IFTA pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular documentado en biopsia de injerto renal previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa ordinal	(0) <5% de IFTA (1) 6-25% de IFTA (2) 26-50% de IFTA (3) >50% de IFTA
Grado de glomerulitis pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Grado de glomerulitis documentado en biopsia de injerto renal previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa ordinal	(0) No hay (1) <25% de glomérulos (2) 26-75 % de glomérulos (3) >75% de glomérulos
Grado de capilaritis peritubular pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Grado de capilaritis peritubular documentado en biopsia de injerto renal previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa ordinal	(0) No hay o <10% (1) >10% con 3-4 cel inflamatorias en la luz (2) >10% con 5-10 cel inflamatorias en la luz (3) >10% con >10 cel inflamatorias en la luz
Grado de arteritis pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Grado de arteritis documentado en biopsia de injerto renal previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa ordinal	(0) No hay (1) Arteritis intimal leve a moderada en una arteria (2) Severa con disminución de su luz en 25% (3) Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide
Presencia de C4d positivo pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Presencia de C4d positivo documentado en biopsia de injerto renal previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa nominal	(1) Si (2) No

Sumatoria g + ptc, pre-TRP y a los 3 meses de TRP	Sumatoria de glomerulitis (g) + capilaritis peritubular (ptc) previo a terapia de recambio plasmático terapéutico y a los 3 meses del mismo	Cualitativa ordinal	0 al 6 (puntaje máximo)
----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	-------------------------

Técnicas y procedimientos a emplear

Se obtendrán los registros de pacientes con rechazo agudo humoral (tanto tempranos (< 6 meses), como tardíos) que hayan recibido terapia de recambio plasmático terapéutico en el servicio de Nefrología y Trasplante del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” desde Junio de 2016 hasta Junio 2019, solicitando la revisión de los mismos, previa autorización por las autoridades correspondientes.

Con los datos obtenidos, se revisarán expedientes clínicos, solicitados al Archivo Clínico del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, a través de un oficio, para la obtención de los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes involucrados.

Con la información obtenida, se creará una Hoja de Recolección de Datos para obtener las variables y se construirá una base de datos en el programa Excel en la cual se incluyan por columnas cada una de las variables a evaluar, las cuales se capturarán de acuerdo a un sistema de codificación establecido y aclarado en cada una de las variables correspondientes.

Procesamiento y análisis estadístico

Para el procesamiento de datos, se utilizará el programa Excel ® de Microsoft Office en su versión más reciente. Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión más reciente.

Para la estadística descriptiva, se calcularán las medidas de tendencia central y dispersión en las variables continuas; se utilizarán medias y desviación estándar para las variables paramétricas (distribución normal), mediana y rango intercuartilar o percentiles en las no paramétricas; en las variables nominales se calcularán frecuencias y proporciones.

Se analizarán los datos que hablan de función de injerto (TFG) pre-TRP, inmediatamente posterior a TRP, y a 1, 3 y 6 meses y se analizará su distribución.

La comparación de variables cuantitativas se realizará mediante t de student o U de Mann-Whitney. La comparación de variables cuantitativas pre-TRP, y post-TRP a los 0, 1 y 3 meses se realizará mediante un análisis de medidas repetidas. La correlación de variables cuantitativas se realizará mediante test de Spearman o Pearson.

Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Carta de consentimiento informado

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Consideraciones de bioseguridad

No existen conflictos de bioseguridad al no tener directamente contacto con los pacientes o con algún tipo de producto biológico.

RECURSOS

Recursos humanos

Médicos adscritos de Nefrología, médico residente de Nefrología, personal del servicio de Patología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Nombre	Cargo	Funciones en la investigación
Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez	Investigador principal	Asesoramiento en la realización del protocolo, en la selección de los pacientes, en la adecuada recolección de datos y análisis estadístico.
Dr. Miguel Maza Moreno	Residente que realiza protocolo	Revisión bibliográfica, realización de protocolo de estudio, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos, análisis estadístico.

Recursos financieros

No existe financiamiento alguno.

El estudio propuesto no requiere del consumo de recursos financieros; puesto que la información se obtendrá del expediente clínico electrónico.

X. RESULTADOS

Se revisaron los registros de los pacientes quienes contaban con diagnóstico de Rechazo agudo mediado por anticuerpos y que hayan recibido tratamiento con recambio plasmático terapéutico (TRP) mediante membrana de polipropileno, realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de Junio de 2017 a Enero de 2019. Se encontraron 32 casos. Sin embargo, de este número se eliminaron aquellos pacientes que no contaban con datos clínicos disponibles o incompletos; que tuvieran proteinuria > 3 gr/ 24 hrs y/o tasa de filtrado glomerular estimada < 30 ml/min; que tuvieran un antecedente reciente de infección por virus BK, CMV o malignidad, quedando un total de 25 pacientes.

Se incluyeron en total a 25 pacientes con RAMA que recibieron TRP. La edad promedio fue de 32 ± 11.6 años, el 72% fueron hombres; el 76% contaba con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y el 28% de Diabetes Mellitus; el 72% de los trasplantes fue de donador vivo, y el 52% recibió Basiliximab como terapia de inducción; El 90% recibió triple terapia inmunosupresora (Micofenolato, Prednisona y Tacrolimus) como tratamiento de mantenimiento. El 80% de los eventos de RAMA fueron eventos tardíos. Únicamente el 34% fue positivo por inmunohistoquímica a C4d. Hubo predominio de anticuerpos donante específico (ADEs) HLA clase II (66%), especialmente contra DQ y DR (57.2% y 28.8%, respectivamente).

Tabla 1. Características de los Pacientes

Características	(N = 25)
Edad (años)	32 +/- 11.6
Sexo (%)	
Masculino	72
Femenino	28
DM* (%)	28
HAS [†] (%)	76
Tipo de Trasplante Renal (%)	
Vivo	72
Cadavérico	28
Inducción (%)	
Timoglobulina	48
Basiliximab	52
Prednisona (%)	96
Micofenolato de Mofetil (%)	92

Tabla 1. Características de los Pacientes

Características	(N = 25)
RAMA ^a (%)	
Temprano	20
Tardío	80
TFGe ^b (ml/min)	
Basal ^{b1}	73.7 +/- 32.5
Pre-TRP ^{b2}	38.2 +/- 23.8
Post-TRP	43.3 +/- 24.8
TRP + 1 ^{b3}	34.1 +/- 19.5
TRP + 3 ^{b4}	35.9 +/- 28.7
Puntaje RAMA ^c (prom.)	3.62 +/- 1.0
C4d (inmunohistoquímica) %	
Positivos	36
Negativos	64
ADES ^e (%)	
Clase I	50
Clase II	66

Se tomó en cuenta como parámetro de función y respuesta a tratamiento del injerto la tasa de filtrado glomerular estimada (eTFG), mediante formula de CKDEPI de 4 parámetros (Creatinina sérica, edad, género y etnia), de forma basal (al momento del diagnóstico de rechazo agudo humoral) y al egreso (0), 1 y 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico para evaluar la evolución de la función y buscar correlaciones con otros parámetros como: el grado de fibrosis y atrofia tubular

(IFTA) en la biopsia, el puntaje histológico (glomerulitis + capilaritis peritubular), y la temporalidad (es decir, si fue un rechazo temprano, <6 meses posterior al trasplante, o tardío > 6 meses posterior al trasplante). Así mismo se evaluó la seguridad de la terapia de recambio plasmático con membrana, brindada por nefrólogo.

La tasa de filtrado glomerular estimada al momento del diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos fue de 38.2 ± 23.8 ml/min, y al egreso (0), 1 y 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico fue de 43.3 ± 24.8 , 34.1 ± 19.5 , y 35.9 ± 28.7 ml/min, respectivamente.

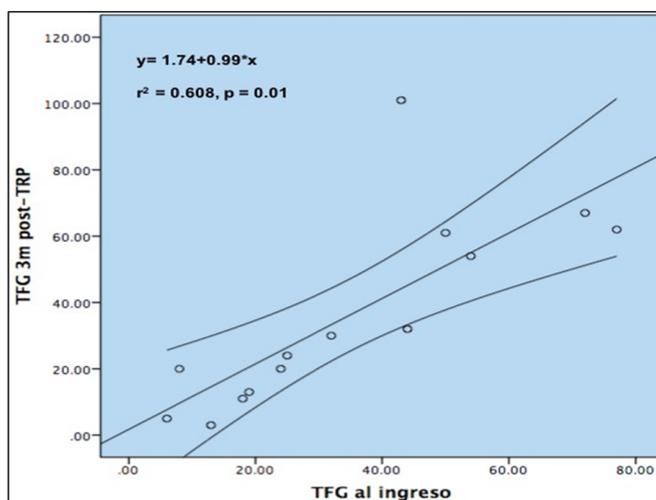
Existió diferencia significativa entre la tasa de filtrado glomerular estimada previo a la terapia de recambio plasmático terapéutico y al finalizar el tratamiento ($p= 0.015$), con un tamaño mediano del efecto ($r= 0.53$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar la tasa de filtrado glomerular estimada previo a la terapia de recambio plasmático terapéutico, con la tasa de filtrado glomerular estimada al mes ($p= 0.58$), o a los 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico ($p= 0.36$).

Tabla 2. Efecto TRP sobre TFGe al diagnóstico de RAMA		
Variable	(N = 25)	Valor p
TFGe (ml/min)		
Pre-TRP	38.2 +/- 23.8	
Post-TRP	43.3 +/- 24.8	0.015
TRP a 1 mes	34.1 +/- 19.5	0.58
TRP a 3 meses	35.9 +/- 28.7	0.36

Al evaluar el grado de fibrosis y atrofia tubular (IFTA) no se detectó diferencia en la tasa de filtrado glomerular estimada a 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico.

Al analizar el puntaje histológico (G + ptc) no se detectaron diferencias entre mayor severidad en el puntaje obtenido y los promedios de tasa de filtrado glomerular estimada al egreso ($p= 0.19$), al mes ($p= 0.22$) y a los 3 meses ($p= 0.06$) posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico.

Al comparar el efecto de la temporalidad de RAMA (temprano o tardío) sobre la tasa de filtrado glomerular estimada no se encontró diferencia al egreso ($p=0.21$), pero si al mes ($p= 0.01$) y a los 3 meses ($p=0.022$) posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico, con una menor recuperación de la tasa de filtrado glomerular estimada en pacientes con RAMA temprano. Siendo la respuesta global a tratamiento (tasa de filtrado glomerular estimada $\pm 35\%$ respecto basal a 7 días posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico) fue del 60%.



Existió una correlación moderada entre la tasa de filtrado glomerular estimada al momento del diagnóstico de rechazo y la tasa de filtrado glomerular estimada a los 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático terapéutico ($r^2 = 0.68$, $p = 0.01$).

Tabla 3. Complicaciones relacionadas a TRP	
Total complicaciones	9
Síntomas hipocalcemia	3 (12%)
Hipotensión moderada (MAP <65 mmHg)	2 (8%)
Hipotensión severa (MAP <55 mmHg)	0 (0%)
Sangrado	1 (4%)
Fiebre	1 (4%)
Urticaria	1 (4%)
Infección Angioacceso	0 (0%)
Infección CMV a 3 meses	0 (0%)
Infección BK a 3 meses	1 (4%)
Infección grave a 3 meses	0 (0%)

Se dieron un total de 125 sesiones de terapia de recambio plasmático (5 sesiones por paciente), reportándose un total de 9 eventos adversos, siendo los principales los síntomas de hipocalcemia (3/9) y la hipotensión moderada (2/9), siendo otros: sangrado (1/9), fiebre (1/9), urticaria (1/9) e infección por virus BK dentro de los primeros 3 meses de terapia (1/9).

XI. DISCUSIÓN

Se cumplieron los objetivos del presente estudio, al demostrarse una diferencia significativa entre la tasa de filtrado glomerular estimada previo a la terapia de recambio plasmático y la tasa de filtrado glomerular estimada inmediata posterior a la terapia de recambio plasmático. El grado de fibrosis y

atrofia tubular no pareció influir sobre la tasa de filtrado glomerular estimada a 3 meses, pero el periodo de evaluación fue limitado. Contrario a lo documentado, los pacientes con rechazo agudo mediado por anticuerpos temprano presentaron mala respuesta al tratamiento. Finalmente, la tasa de filtrado glomerular estimada al ingreso de los pacientes correlacionó positivamente con la tasa de filtrado glomerular estimada, detectada a los 3 meses posterior a la terapia de recambio plasmático. Esto sugiere un probable efecto benéfico de la terapia de recambio plasmático en el tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos al frenar la caída de la tasa de filtrado glomerular estimada durante los primeros 3 meses posterior al diagnóstico. Así mismo la terapia de recambio plasmático con membrana, demostró ser un procedimiento seguro y con baja tasa de complicaciones, teniendo la ventaja de ser administrada por nefrólogo, no tener límite de horarios o disponibilidad (en comparación con la brindada mediante centrifuga por banco de sangre), con un adecuado perfil de estabilidad hemodinámica y un menor uso de hemoderivados (en una población en la que se trata de evitar eventos de sensibilización).

Dentro de las fortalezas de este estudio es el análisis de la respuesta a una terapia única en el país, siendo el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” el único en brindar recambio plasmático terapéutico mediante membrana, el ser una población sumamente específica, el ser un centro de referencia a nivel nacional para este tipo de terapias, que cuenta con características poco descritas en la literatura, y el poder analizar datos histológicos y su relación así mismo con la terapia. Todo esto sumándose para incidir de forma positiva en el pronóstico de sobrevida del injerto renal y en general de estos pacientes.

Dentro de las debilidades y/o áreas de oportunidad del proyecto se encuentra el hecho de ser un estudio unicéntrico (a pesar de ser un centro de referencia nacional en recambio plasmático), retrospectivo y con un número limitado de pacientes.

En el presente estudio se descartó la hipótesis alterna al demostrarse un efecto benéfico del brindar recambio plasmático terapéutico, demostrando el freno que mostro la caída de la tasa de filtrado glomerular estimada posterior a la terapia. Sería importante en un futuro, el seguimiento para valorar la sobrevida a largo plazo del injerto en aquellos que tuvieron respuesta al tratamiento versus aquellos que no.

XII. CONCLUSIONES

El tratamiento con terapia de recambio plasmático terapéutico en pacientes con rechazo humoral agudo esta indicado para mejorar la sobrevida del injerto renal, misma que impactara en la sobrevida global del paciente a largo plazo. En el presente estudio se encontró diferencia significativa entre la TFG pre-TRP y la TFG inmediata post-TRP. Así mismo el grado de fibrosis y atrofia tubular no pareció influir sobre la TFG a 3 meses, pero el periodo de evaluación fue limitado. Contrario a lo documentado, los pacientes con RAMA temprano presentaron mala respuesta al tratamiento.

El presente estudio sugiere un probable efecto benéfico del protocolo de tratamiento con TRP al frenar la caída de la TFG durante los primeros 3 meses posterior al diagnóstico. Así mismo la TRP con membrana demostró ser un procedimiento seguro y con baja tasa de complicaciones.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Gonzalez-Bedat M, Rosa-Diez GFA. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam* 2017;4:12–21.
- 2 Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for apid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): An open-label, multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet] 2017;388:3006–16.
- 3 Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen J-PD, Martinez F, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation* [Internet] 2017;101:2440-8
- 4 Garc.a-Carro C, D.rje C, ° sberg A, Midtvedt K, Scott H, Reinholt FP, et al. Inflammation in early kidney allograft surveillance biopsies with and without associated tubulointerstitial chronic damage as a predictor of fibrosis progression and development of de novo donor specific antibodies. *Transplantation* [Internet] 2017;101:1410–5
- 5 Orandi BJ, Chow EHK, Hsu A, Gupta N, Van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet] 2015;15:489–98.
- 6 Chapman JR. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: Their evolving role in clinical practice. *Am J Transplant* 2011;11:1570–5.
- 7 Sellar.s J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* [Internet] 2012;12:388–999.
- 8 El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* [Internet] 2009;9:527–35.
- 9 Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D. The Banff 2017 Kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017;17:28–34.
- 10 Cooper JE, Wiseman AC. Acute kidney injury in kidney transplantation.
- 11 Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Med Clin North Am* [Internet] 2016;100:487–503.
- 12 Filiponi TC, Requi.o-Moura LR, Tonato EJ, Carvalho de Matos AC, Silva-Filho E, de Souza Dur.o Junior APM. Hospital admission following acute kidney injury in kidney transplant recipients is associated with a negative impact on graft function after 1-year. *PLoS One* [Internet] 2015;10.

- 13 Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant* [Internet] 2011;26:520.
- 14 Pluvio C, DePascale E, Pluvio M, Carone M, Giordano M, Luzi L, et al. Renal hemodynamics in renal transplant recipients. The role of reduced kidney mass and cyclosporine administration. *Transplantation* 1996;61: 733–8.
- 15 Haas M. The Revised (2013) Banff classification for antibody mediated rejection of renal allografts: Update, difficulties, and future considerations. *Am J Transplant* 2016;2003:1352.
- 16 Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* [Internet] 2017;17:28–41
- 17 Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* [Internet] 2014;14:272–83
- 18 Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al., Banff'09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* [Internet] 2010;10:464–71.
- 19 Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* [Internet] 1999;55:713–23.
- 20 Legendre C, Loupy A, Rabant M, Aubert O, Rabat. C, Delville M, et al. [Current aspects of acute humoral rejection]. *Nephrol Ther* [Internet] 2014;10:479–83.
- 21 Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int* [Internet] 2013;83:20
- 22 Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int* [Internet] 2012;25:611–22.
- 23 Gimeno J, Redondo D, P.rez-S.ez MJ, Naranjo-Hans D, Pascual J, Crespo M. Impact of the Banff 2013 classification on the diagnosis of suspicious versus conclusive late antibody-mediated rejection in allografts without acute dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1938–46.
- 24 Racusen LC, Colvin RB, Cosyns P, Demetris AJ, Michael C, Fogo A, et al. Antibody-mediated rejection criteria—an addition to the Banff 0 97 classification of renal allograft rejection 2003;3:708–14.
- 25 Charles Jennette J. *Heptinstall Renal transplantation pathology. Pathology of the kidney.* 7th ed. Philadelphia, United States :Lippincott Williams and Wilkins;2015. p. 1321-460.
- 26 Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Suberbielle C, Anglicheau D, V.rine J, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. *Lancet* [Internet] 2013;381:313–9.
- 27 Salazar IDR, L.pez MM, Chang J, Halloran PF. Reassessing the significance of intimal arteritis in kidney transplant biopsy specimens. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3190–8.

- 28 Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant*.
- 29 Reeve J, Chang J, Salazar IDR, Lopez MM, Halloran PF. Using molecular phenotyping to guide improvements in the histologic diagnosis of t cell-mediated rejection. *Am J Transplant*.
- 30 Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int [Internet]* 2012;81:628–39.
- 31 Nin M, Coitín o R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant based on the 2013 Banff criteria: Single-center experience in Uruguay. *Transplant Proc [Internet]* 2016;48:612–5.
- 32 Halloran PF, Pereira AB, Chang J, Matas A, Picton M, de Freitas D, et al. Microarray diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies: An international prospective study (INTERCOM).
- 33 Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant*.
- 34 Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017:1–11.
- 35 Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol [Internet]* 2012;8:348–57.
- 36 Cardinal H, Dieud. M, H. bert M-J. The emerging importance of non-HLA autoantibodies in kidney transplant complications. *J Am Soc Nephrol*.
- 37 Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, et al. De novo Anti-HLA DSA characteristics and subclinical antibody-mediated kidney allograft injury. *Transplantation [Internet]* 2016;100:2194–202.
- 38 Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant [Internet]* 2012;12:1157–67.
- 39 Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, Bentlejewski C, Gosset C, Aubert O, et al. Value of donor-specific anti-HLA antibody monitoring and characterization for risk stratification of kidney allograft loss. *J Am Soc Nephrol [Internet]* 2017;28:702-715.
- 40 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation.

- 41 Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen J-P, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* [Internet] 2013;369:1215–26.
- 42 Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thaunat O, Dubois V, et al. Non-complement-binding de novo donor-specific anti-HLA antibodies and kidney allograft survival. *J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016;27:615–25.
- 43 Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, et al. An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants. *Am J Transplant* [Internet] 2010;10:2223–30.
- 44 Suri D, Tomlanovich S. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss. *Am J kidney* [Internet] 2000;35:674–80.
- 45 John R, Konvalinka A, Tobar A, Kim SJ, Reich HN, Herzenberg AM. Determinants of long-term graft outcome in transplant glomerulopathy. *Transplantation* [Internet] 2010;90:757.
- 46 Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, Fung CL-S, Allen RDM, Chapman JR, et al. Transplant glomerulopathy: Ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* [Internet] 2007;7:2757–68.
- 47 De Kort H, Willicombe M, Brookes P, Moran LB, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Peritubular capillary basement membrane multilayering in renal allograft biopsies of patients with de novo donor-specific antibodies. *Transplantation* [Internet] 2016;100:889–97.
- 48 Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant glomerulopathy: Subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* [Internet] 2007;7:2124.
- 49 Patri P, Seshan SV, Matignon M, Desvaux D, Lee JR, Lee J, et al. Development and validation of a prognostic index for allograft outcome in kidney recipients with transplant glomerulopathy. *Kidney Int* [Internet] 2016;89:450–8.
- 50 Habib R, Zurowska A, Hinglais N, Gubler MC, Antignac C, Niaudet P, et al. A specific glomerular lesion of the graft: Allograft glomerulopathy. *Kidney Int Suppl* 1993;42:S104–11.
- 51 Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-hansen T, Gibson IW, et al. Class II eplet mismatch modulates tacrolimus trough levels required to prevent donor-specific antibody development. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1–10.
- 52 Boratynska M, Banasik M, Patrzalek DKM. Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection. *Ann Traspl* 2006;11:51–6.
- 53 Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: An update. *Arch Toxicol* 2014;88:1351-89.

XV. ANEXOS

Sin generar anexos en el presente estudio.