



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**TITULO**

**“IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE  
ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO DE NOVO EN PACIENTES CON  
INJERTO RENAL PRIMARIO”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA ITZEL HERNÁNDEZ RAMOS**

**TUTOR:**

**DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022**

---





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
"DR. BETANZUCO SEPULVEDA"  
IMS  
22 DIC 2020  
DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD



DOCTOR  
PEDRO TRINIDAD RAMOS  
PROFESOR TITULAR DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA



DOCTORA  
FABIOLA PAZOS PEREZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 06 de julio de 2020

Mtra. FABIOLA PAZOS PEREZ

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO DE NOVO EN PACIENTES CON INJERTO RENAL PRIMARIO** que someti6 a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2020-3601-156

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD

## ÍNDICE

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Resumen	5
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema	25
4	Justificación	26
5	Pregunta de investigación	27
6	Hipótesis	28
7	Objetivos	29
8	Pacientes y métodos	30
9	Diseño del estudio	31
10	Criterios de selección	32
11	Tamaño de muestra y análisis estadístico	33
12	Definición de variables	34
13	Aspectos éticos	38
14	Resultados	39
15	Discusión	47
16	Conclusiones	51
17	Bibliografía	52
18	Anexos	56

## “IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICO DE NOVO EN PACIENTES CON INJERTO RENAL PRIMARIO”

**Introducción:** El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), disminuyendo la morbilidad y mortalidad, sin embargo, los eventos que favorecen la disfunción del injerto son frecuentes y conducen a una pérdida temprana del mismo, uno de los elementos que más ha cobrado relevancia durante los últimos años en la fisiopatología del rechazo es la formación de anticuerpos donador específico *de novo* (ADEdn), éstos han sido relacionados a factores propios del trasplante, tipo de donación, compatibilidad HLA y terapia inmunosupresora, así como a la propia estructura del ADEdn: clase e intensidad de fluorescencia media (IFM). Los ADEdn se han asociado a una mayor incidencia de rechazo humoral y pérdida del injerto.

**Objetivo:** Identificar factores que influyen en la generación de anticuerpos *de novo* y rechazo humoral en pacientes con injerto renal primario.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron pacientes que recibieron trasplante renal primario en la Unidad de Trasplante Renal del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2019. Se recopilaron datos demográficos, bioquímicos y reportes de biopsia de injerto (histopatológicos). Se realizó búsqueda de factores de riesgo para la generación de anticuerpos de Novo en receptores de trasplante renal primario, implementándose pareado de 1 caso por 3 controles, semejantes en edad, riesgo inmunológico, medicamento de inducción a inmunosupresión y tipo de donación. La técnica empleada para detección de ADEdn se realizó mediante técnica de Luminex y se consideraron los puntos de corte con base a referencia de laboratorio de HLA de esta unidad.

**Análisis estadístico:** Se empleó un diseño retrospectivo de casos y controles. Para datos demográficos y basales pretrasplante se empleó estadística descriptiva, mediante frecuencias, medias, porcentajes y mínimos y máximos para variables cuantitativas continuas. Se consideró un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Se encontraron en las características basales de la población estudiada que la mayoría corresponde a grupos etarios productivos, sexo masculino (61%) y donación de vivo relacionado, el 45% tenía riesgo inmunológico bajo, la creatinina promedio al momento del egreso hospitalario fue de 1.1mg/dl.

Se documentó la presencia de rechazo en 16.49% de la población, reportándose con mayor frecuencia el rechazo humoral agudo (11.34%). De los 22 pacientes que cumplieron definición de caso, 10 desarrollaron ADEdn. Los anticuerpos más frecuentemente identificados fueron BR35, DQ6 y DR51, la IFM abarcó desde 76 hasta 20,469.74 UI.

En el análisis bivariado se encontraron dos factores de riesgo significativos: el sexo femenino con RM 7.9 (IC 95% 1.3 – 47,  $p=0.015$ ), otra variable fue la causa de ERC secundario a glomerulopatía con RM 12.8 (IC 95% 1.2 – 135,  $p=0.02$ ), las pacientes que cursaron con rechazo humoral y formación de ADEdn ( $n=5$ ) se encontró que 3 contaban con detección de ADE preformados con IFM  $> 900$ , además de 2 pacientes con PRA  $> 13\%$ . Se encontró diferencia significativa con respecto a edad de donador, siendo más jóvenes los pacientes que desarrollaron ADEdn ( $p=0.011$ ), así como en pacientes que recibieron donación de fallecido ( $p=0.044$ ). Los pacientes con formación de ADEdn tendían a presentar una TFGe hasta 8.5% más baja a los 12 meses que el grupo control ( $p=0.02$ ).

En nuestra población la presencia de ADEdn confirió un riesgo hasta 2 veces más de presentar rechazo humoral OR 3 (IC 95% 1.13 – 7.9)  $p=0.044$ .

**CONCLUSIONES:** En el presente estudio los factores que se identificaron factores de riesgo para cursar con rechazo humoral la presencia de ADEdn, edad joven, con injerto de donador fallecido, el análisis bivariado arrojó dos factores que no han sido descritos previamente: sexo femenino y glomerulopatía como causa de ERC. Es importante la monitorización temprana de ADEdn en la evolución postrasplante en aquellos pacientes con factores de riesgo clásicos con la finalidad de realizar intervenciones tempranas (incluso antes de detectarse disfunción de injerto) que impidan su evolución en desarrollo de rechazo humoral y consecuente pérdida del injerto.

<b>1.- DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRONICO	HERNÁNDEZ RAMOS CLAUDIA ITZEL 55 3664 7613 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Facultad de medicina Nefrología 5182 37321 <a href="mailto:clauherram90@gmail.com">clauherram90@gmail.com</a>
<b>2.- DATOS DEL TUTOR</b>	
TUTOR PRINCIPAL	DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ Especialista en Nefrología Médico adscrito al servicio de Nefrología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI Teléfono: 562 76900, extensiones 21452, 21422 E-Mail: <a href="mailto:drapazos.nefro@gmail.com">drapazos.nefro@gmail.com</a>
<b>3.- DATOS DE LA TESIS</b>	
TITULO  NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO DE NOVO EN PACIENTES CON INJERTO RENAL PRIMARIO  59 2021 R – 2020 – 3601 -156

## 1.- MARCO TEÓRICO

El trasplante renal ha evolucionado desde hace poco más de medio siglo y evidentes avances se han logrado en la calidad de vida del paciente y la sobrevida del injerto. A pesar de estos avances la disfunción crónica del injerto sigue constituyendo un problema fundamental en la evolución del injerto, incluso a pesar del desarrollo de terapias inmunosupresoras de mayor efectividad. La respuesta inmune humoral contribuye al desarrollo de esta entidad, los pacientes no sensibilizados antes del trasplante pueden desarrollar en cualquier momento posterior al evento, anticuerpos de novo contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) o bien contra moléculas no pertenecientes al HLA (MICA), los ADEdn dirigidos contra el HLA han sido reconocidos como uno de los más importantes factores de riesgo asociados a una sobrevida del injerto reducida. (1)

El trasplante renal permanece asociado a una supervivencia subóptima del injerto, que va desde 77% a 56% a los 5 y 10 años respectivamente aun a pesar de una supervivencia excelente al año (91%). Se asocia primariamente a rechazo mediado por anticuerpos. (2)

La primera observación se realizó en 2002, cuando se detectó la presencia de anticuerpos anti HLA desde un rango de 6 meses hasta 8 años antes de presentarse falla del injerto, actualmente existe evidencia sustancial que demuestra que la formación de ADEdn posterior al trasplante renal está asociado con daño del injerto mediado por anticuerpos y puede generar disfunción del injerto relacionada con rechazo agudo mediado por anticuerpos, rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía del trasplante. (3)

El avance en el conocimiento acerca de la patogenicidad de los anticuerpos donador específico (ADE) ayuda a los clínicos a estratificar el riesgo inmunológico del paciente, predecir el fenotipo de rechazo mediado por anticuerpos, guiar las pautas de tratamiento farmacológico, así mismo pueden constituirse como biomarcadores al momento de su



detección que predigan la evolución del injerto y permitan realizar decisiones clínicas tempranas. (4)

Se ha observado que los ADEdn anti HLA de clase II son los mayormente producidos en los pacientes que previamente al trasplante no se encontraban sensibilizados. La introducción de tests con mayor sensibilidad y especificidad, así como la evaluación de múltiples muestras del mismo paciente, permitieron la detección de ADE posterior al trasplante y permitieron evaluar su injerencia en la función del injerto. (5)

Los ADEdn constituyen un factor de riesgo mayor para presentar rechazo mediado por anticuerpos y subsecuente pérdida del injerto, a pesar de ello muchos pacientes con anticuerpos donador específico de novo mantienen función del injerto estable durante años, (6) por lo que no se ha logrado esclarecer del todo su papel patogénico. Se han realizado estudios en modelos primates en los que se ha demostrado que, si no se instaura tratamiento temprano, se inicia una reacción inmunológica cuyo evento inicial es la formación de anticuerpos donador específico y eventualmente progresará a rechazo crónico con pérdida del injerto. (4) Comparando pacientes con rechazo humoral mediado por anticuerpos donador específico preexistentes, los pacientes con rechazo humoral mediado por ADEdn cursan con un mayor grado de proteinuria, mayor número de lesiones relacionadas a glomerulopatía del injerto y menor grado de glomerulitis, pero niveles similares de capilaritis peritubular y menor deposición de C4d. (7)

Estudios previos han demostrado que la disfunción de injerto y las características histológicas sugestivas de rechazo ayudan a predecir la pérdida de injerto, sin embargo, esta información no siempre está presente al momento de realizar la detección de anticuerpos donador específico de novo. (8) La población de pacientes que desarrollan ADE es bastante heterogénea. Hasta el momento se han descrito algunos eventos bien definidos asociados a la aparición de anticuerpos donador específico que incluyen poca o nula

adherencia al tratamiento médico y eventos de reducción de inmunosupresión (asociado a proceso infeccioso o toxicidad), sin embargo, permanece poco claro si estos factores pueden predecir de forma temprana una pérdida del injerto. (9)

El ensayo rutinario Single antigen bead (SA) para detección de anticuerpos anti HLA, provee información semi cuantitativa importante acerca de la detección de inmunoglobulina IgG específicamente dirigida a detección de anticuerpos contra Clase I y clase II de HLA. Existen algunas otras características de los ADEdn que tienen valor pronóstico valioso como la especificidad de la subclase de IgG o la propiedad de fijación y activación del complemento. (1)

Las subclases de IgG presentan diferentes funciones efectoras, que condicionan una diferente avidéz por fijación a complemento y receptor Fc, estos factores también influyen cambios histológicos en el injerto y el grado de pérdida, algunos estudios sugieren que las características que lo determinan son: la especificidad de los anticuerpos donador específico de tipo IgG3, con positividad para C1q, la intensidad de inmunofluorescencia media y la clase de HLA al que corresponden, sin embargo esto se ha determinado en estudios de centros únicos, no aplicado a estudios multicéntricos. (10)

### **Caracterización de los anticuerpos donador específico.**

#### **Sensibilización e identificación de ADE.**

La sensibilización está definida por la presencia de anticuerpos en la sangre del receptor dirigidos contra moléculas de HLA representativas de una población de potenciales donadores, ésta se reporta como porcentaje de reactividad contra panel de anticuerpos (PRA), que estima la probabilidad de encontrar una compatibilidad positiva entre los potenciales donadores. (4)

La sensibilización está determinada por exposición previa antígenos HLA, usualmente por un trasplante previo, embarazo o transfusiones sanguíneas. (5)

La tecnología para la detección de estos anticuerpos ha evolucionado desde la prueba de citotoxicidad dependiente de complemento, inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), hasta la citometría de flujo basada en partículas dispuestas en microarreglos (Luminex). La prueba de antígeno simple se emplea para caracterizar los ADE preformados, así como los ADEdn posterior al trasplante; solo aquellos anticuerpos recurrentes o altamente expresados son considerados clínicamente significativos. A un paciente nunca se le ofrecerá un riñón procedente de un potencial donador que exprese un antígeno HLA incompatible (prueba cruzada virtual positiva). (1) Una vez que se ha localizado a un potencial donador se realiza un crossmatch final con el suero fresco del receptor y los linfocitos del donador para descartar la presencia de ADE preformados antes de la cirugía de trasplante.

### **Patogénesis de los Anticuerpos donador específico.**

La presencia de ADE ya sea preformados o de novo se ha convertido en un biomarcador predictor de resultados adversos en el trasplante renal. El desarrollo de anticuerpos donador específico de novo posterior al trasplante se ha reportado desde un 13% hasta un 30% en pacientes previamente no sensibilizados. Algunos elementos que se han establecido como factores de riesgo para su formación son: 1) Alta incompatibilidad HLA (sobre todo incompatibilidad DQ), 2) Inadecuada inmunosupresión o poca adherencia al tratamiento farmacológico e 3) Inflamación del injerto, como infecciones virales, rechazo celular, lesión por isquemia. (11)

Los ADEdn están predominantemente dirigidos contra moléculas de HLA tipo 2, usualmente aparecen durante el primer año del trasplante, sin embargo, pueden surgir en cualquier momento posterior al trasplante, incluso muchos años después. (12)

La unión de los ADE a los antígenos expresados en las células endoteliales del injerto potencialmente activa la vía clásica del complemento, un evento clave en el rechazo mediado por anticuerpos, sin embargo, incluso aun en ausencia de activación del complemento algunos ADE pueden generar daño al injerto mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (13). Las células del sistema inmune innato que incluye los neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales se unen al fragmento Fc de los ADE, desencadenando degranulación y liberación de enzimas líticas, lo que condiciona a su vez lesión tisular y muerte celular. Mas aún, los ADE pueden generar lesión del injerto mediante activación de proliferación endotelial al incrementar la producción de factor de crecimiento endotelial, así como una regulación positiva del receptor del factor de crecimiento fibroblástico y sus respectivas consecuencias clínicas. (14)

### **Clases de ADE y especificidad.**

Los objetivos de los ADE son epítomos específicos de las regiones polimórficas de los antígenos HLA, del tipo 1 (A, B, C) localizadas en todas las células nucleadas, cada antígeno consiste en una cadena  $\alpha$  y una  $\beta$  2 microglobulina, así como los HLA 2 (DQ, DR, DP) presentes en las células presentadoras de antígenos, cada antígeno de clase 2 consiste a una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$ , ambas cadenas son polimórficas, particularmente la cadena  $\beta$  de DQ, lo que le agrega complejidad clínica a los antígenos DQ (15). Los ADE preformados pueden ser de clase 1, 2 o ambas y pueden estar dirigidos a epítomos privados o públicos. La presencia de ADE afecta directamente la decisión del trasplante, el cual no debe proceder si se encuentra un crossmatch positivo de células T secundario a

anticuerpos IgG citotóxicos, que generalmente corresponde a las subclases IgG1 o IgG3. (15)

La mayoría de los ADEdn posterior al trasplante pertenecen a la clase 2, especialmente DQ. Los ADEdn de clase I suelen detectarse más tempranamente después del trasplante y generalmente pertenecen a las subclases IgG1 e IgG3, se han asociado a rechazo agudo mediado por anticuerpos condicionando pérdida temprana del injerto. Los ADEdn de clase 2 aparecen más tardíamente y de forma general son IgG2 e IgG4 no fijadoras de complemento (1). Tienen a ser persistentes y están asociados con rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía del injerto.

### **Fuerza de los ADE.**

La fuerza o título de los ADE se expresa como la intensidad de fluorescencia media (IFM) determinada por el ensayo Luminex de fase sólida, se ha encontrado correlación clínica entre la IFM y el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos, sin embargo, esta correlación aun esta poco establecida, se han evidenciado pacientes con trasplantes con niveles elevados de ADE circulantes y que no presentan datos de rechazo o disfunción de injerto. Así mismo aún no se ha logrado establecer un corte para determinar significancia de la IFM, los rangos varían desde 1000 hasta 10,000 dependiendo de las especificidades de cada antígeno y varían dependiendo de cada centro clínico. (16)

Malheiro et al. demostró que solo los ADE con IFM superior a 300 se asociaron a una mayor incidencia de rechazo mediado por anticuerpos y empleando área bajo la curva se evidencio que una IFM superior a 4900 representada una buena sensibilidad (85.7%) y superior a 11,000 una buena especificidad (92.3%) para predecir la aparición de rechazo mediado por anticuerpos. (17)

### **Fijación de complemento.**

Se ha observado recientemente que los ADE fijadores de C1q se encuentran asociados con un riesgo significativamente más alto de rechazo mediado por anticuerpos, de presentar lesión tisular severa y pérdida de injerto, incluso de forma independiente a la IFM. Aquellos pacientes que presentaban ADE fijadores de C1q presentaban lesiones más severas en el injerto que incluyen inflamación extensa, microvasculitis, endarteritis, glomerulopatía del trasplante y depósitos de C4d. (6)

### **Subclase de ADE IgG.**

Existen diversas subclases de IgG (IgG1, 2, 3 y 4), las cuales presentan diversas propiedades para activar el complemento o reclutar celular efectoras mediante el receptor Fc, clásicamente las subclases IgG1 e IgG3 son las fijadoras de complemento. IgG1 es la clase más abundante y refleja el total de IgG, sin embargo, IgG3 tiene una mayor eficiencia para activar la cascada de complemento. IgG2 e IgG4 no activan el complemento. (5)

### **Fenotipos de rechazo agudo mediado por anticuerpos.**

Existen diversos fenotipos de rechazo agudo mediado por anticuerpos, que son determinados por el tiempo, la extensión y otras características de los ADE durante la respuesta humoral. El rechazo hiperagudo ocurre inmediatamente después del trasplante, esta mediado por títulos altos de anticuerpos anti-donador preformados, como los Anti HLA, anti ABO, y otros anticuerpos no HLA, este rechazo resulta en un daño vascular irreversible, asociado a trombosis, necrosis del injerto y conlleva injertectomia. (18)

El rechazo agudo acelerado (rechazo hiperagudo retardado) puede ocurrir desde las primeras 24hrs hasta varios días posterior al trasplante, representa la respuesta anamnésica de las células B o células plasmáticas a una sensibilización previa. Una prueba

pretrasplante negativa puede no predecir este tipo de rechazo, ya que los ADE preformados pueden encontrarse en títulos muy bajos como para ser detectados. (12)

El rechazo agudo mediado por anticuerpos es más común que las variantes previas y puede subdividirse en dos subtipos, el rechazo temprano y el rechazo tardío. El rechazo temprano ocurre poco tiempo después del trasplante secundario a ADE progresivamente incrementados, el rechazo tardío se desarrolla tras la aparición de ADEs de novo. Un rechazo mediado por anticuerpos puede presentarse sobre un riñón con función retardada de injerto, por lo que cualquier riñón recién trasplantado con función retardada de injerto debe tener mediciones seriadas de ADE y biopsias para detectar cualquier probable rechazo y otorgar el tratamiento adecuado. (19)

Los ADEdn se han convertido en un biomarcador predictor bien establecido de rechazo mediado por anticuerpos y pérdida de injerto (20). Los anticuerpos donador específico preformados son responsables de los eventos de rechazo agudo temprano mediado por anticuerpos, mientras que la formación de anticuerpos de novo en paciente previamente no sensibilizados se asocia a rechazo mediado por anticuerpos agudo tardío, rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía del trasplante (21). Hasta el momento se han realizado pocos estudios que muestran una asociación entre anticuerpos preformados no donador específico y eventos de rechazo posterior a trasplante.

Los fenotipos clínicos de rechazo humoral están determinados las complejas características de los ADEs, que incluyen el tipo de HLA, la especificidad, la fuerza, la subclase de IgG y su capacidad de fijación al complemento, un conocimiento más profundo de las características de los ADE permitirá estratificar de una manera más adecuada el riesgo inmunológico del paciente, distinguir los ADE dañinos de ellos benignos y predecir el fenotipo clínico del rechazo humoral que general, así mismo conducirá a un mejor manejo clínico y farmacológico de los pacientes trasplantados. (1)

### **Factores de riesgo asociados a formación de ADEdn.**

Existen diversas propiedades en relación con la estructura, tipo y mecanismo de acción de los ADEs, estas particularidades les confieren su patogenicidad y pueden ayudar a predecir el efecto que producirán en la historia natural del paciente trasplantado, a continuación, se describirán estas características y las asociaciones que se han descrito con anterioridad.

En el transcurso del devenir tecnológico, diversas herramientas han evolucionado en la evaluación de los pacientes trasplantados renales y en particular interés aquellos elementos relacionados con la sobrevida del injerto, el desarrollo de los ensayos de fase sólida significó un avance sumamente importante en la detección de ADE, ya que permiten la detección de éstos al momento del trasplante aun ante la evidencia de una prueba cruzada negativa (2) El conocimiento de la presencia de estos anticuerpos, así como sus características al momento del trasplante permite la implementación de estrategias terapéuticas específicas (desensibilización, vigilancia) para reducir la formación de dichos anticuerpos. (2)

Si bien, los ADE preformados constituyen una contraindicación relativa para realizar trasplante renal, las ventajas del trasplante sobre la diálisis y los resultados favorecedores que algunos centros especializados han tenido al seleccionar cuidadosamente a los pacientes sensibilizados, han favorecido una perspectiva más amplia al respecto, permitiendo que un mayor número de pacientes con ADE preformados se sometan a trasplante, extendiéndose tanto en donación cadavérica como de vivo relacionado (7). El trasplante renal está asociado con un riesgo de muerte 68% más bajo que los pacientes que se encuentran en cualquier tipo de terapia de sustitución de función renal. (3)

### **Tiempo de detección de anticuerpos donador específico.**

A pesar de la amplia investigación, aun no existe un consenso sobre el periodo optimo o la frecuencia sobre la cual deben monitorizarse la presencia de anticuerpos en el lapso



posterior al trasplante, el tiempo de detección de los ADEdn hasta documentar la presencia de rechazo varia de meses hasta años, se ha documentado un promedio desde 3 hasta 68 meses, con una incidencia acumulada a 3 años que va desde 6% hasta 38% (15)

En un estudio realizado en 2013 por J. Everly et al. (22) donde se analizaron 189 pacientes trasplantados durante un periodo de 10 años, el 24.8% desarrollaron ADEdn dentro de los primeros 10 años de seguimiento, con la mayor incidencia de aparición de éstos durante el primer año posterior al trasplante, alcanzando hasta un 11.2%, posterior al año la incidencia fue variable entre 1.3 a 5.11%, en el análisis univariado se demostró que los factores pre trasplante tiene poco impacto en la formación de anticuerpos, entre ellos: edad joven (18-35 años en el momento del trasplante), recibir injerto de donante fallecido, anticuerpos preformados no donador específico y un mismatch en los locus DQ. Otras investigaciones por Devos et al., Cooper et al., y Wiebe et al. mostraron, una incidencia mayor que la previamente reportada, siendo de hasta un 18% (62 de 347 con un seguimiento medio de 26 meses), 27% (65 de 244 con un seguimiento de 19 meses), y 15% (47 de 268 con un seguimiento medio de 6.2 años) de desarrollo de ADEdn post trasplante respectivamente (23).

Hasta la fecha, el estudio más grande de detección de anticuerpos en el trasplante renal que describe la historia natural de los mismos mostró que la detección promedio se realizaba a los 4.6 años para los ADEdn (15). Por otra parte, Aubert et al (7) reportan una supervivencia del injerto más prolongada en los pacientes con ADE preformados comparados con pacientes con ADEdn, 63% vs 34% a 8 años después de documentarse rechazo.

Una vez detectados, los ADEdn suelen permanecer positivos en las determinaciones seriadas, incluso después de la mejoría funcional o remisión de características histológicas, esta persistencia supone un peor pronóstico. (15)

Los episodios de rechazo agudo se han documentado como factor de riesgo independiente para desarrollar ADE (Kanter et al) (24), así mismo presentan una mayor incidencia en aquellos pacientes que ya presentaban anticuerpos anti HLA previo y posterior al trasplante, enfatizando la importancia de la monitorización anticuerpos anti HLA como parte de una evaluación en el periodo del postrasplante temprano. En términos de tratamiento el tiempo de detección de ADEdn puede ser de valor pronóstico.

### **Características de los anticuerpos donador específico.**

En la primera determinación la mayoría de los ADE correspondían a la clase II (68%) de estos 91% presentaban predominancia por DQ, de igual forma al momento de detección inicial el promedio de intensidad de fluorescencia media correspondía a 4924 con un rango entre 1,006 - 23,576. (22)

Weibe et al (2) reportaron 47 de 315 pacientes (15%) con desarrollo de ADEdn a los 4.6 años post-trasplante, encontrando que los dos predictores dependientes más significativos fueron el mismatch HLA-DRB1 > 0 (OR 5.66 p < 0.006) y la no adherencia (OR 8.75 p < 0.001), así mismo se demostró que la supervivencia del injerto en los pacientes con ADEdn era menos que el grupo sin ADEdn (57 vs 96%, p <0.0001)).

Los pacientes HLA sensibilizados presentaban con frecuencia un nivel de PRA superior a 20%, un mayor tiempo en diálisis y era menos probable que recibieran un injerto procedente de mujer o de un donante vivo, en cambio, no se encontraron diferencias respecto a edad de donador y receptor, los mismatches HLA y el tiempo de isquemia fría. (17)

Los pacientes jóvenes (<35 años), donador fallecido, anticuerpos anti HLA (no DSA) y mismatch DQ fueron los que desarrollaron con mayor incidencia ADEdn (2)

### **Riesgo inmunológico.**

Actualmente el riesgo inmunológico está basado en combinación de resultados de diversas pruebas, generalmente se considera un riesgo intermedio si el PRA es >5% y se determinaron anticuerpos anti HLA (independientemente de si se determinaron ADEs) después de un evento de inmunización (embarazo, transfusión sanguínea o trasplante previo). Un paciente con un CDC negativo, 200-250 micras en la citometría de flujo y una IFM >3000 para un ADE se consideraría un riesgo intermedio. En cambio, pacientes con PRA mayor a 25% o anticuerpos anti HLA específicos generados por un trasplante fallido previo se consideraría de riesgo inmunológico alto, además de ser considerado candidato a terapia de desensibilización. (25)

Cada centro clínico realiza las pruebas disponibles ajustadas a presupuesto y normativas, así como disponibilidad de terapias desensibilizadoras.

### **En relación con tratamiento farmacológico.**

El clínico de trasplante puede emplear diversos regímenes de inmunosupresión en el postrasplante temprano, diseñados de acuerdo con el requerimiento de cada paciente. El régimen farmacológico es bastante amplio: diversas terapias inductoras, inhibidores de calcineurina (ICN), terapia antiproliferativa, inhibidores de mTOR y diversas estrategias de dosaje de esteroides, estos han permitido prácticamente una personalización del tratamiento inmunosupresor, teniendo en cuenta el riesgo inmunológico del paciente y se guiara posteriormente de acuerdo con el riesgo de rechazo del injerto. (26)

Clásicamente y casi de forma universal se ha considerado la compatibilidad HLA para decidir la terapia farmacológica en relación a un riesgo inmunológico elevado, los demás factores aún son controversiales, estudios clínicos relativamente recientes, que han reclutado pacientes con riesgo inmunológico elevado han empleado otros parámetros para

determinarlo; en este tenor, hacen inclusión del panel reactivo de anticuerpos (PRA) y el single antigen testing como otra herramienta para evaluar de forma integral el riesgo inmunológico, actualmente la mayoría de los centros realiza pruebas pretrasplante incluyendo todos los elementos previamente comentados. (27)

La nula adherencia al tratamiento inmunosupresor es, inevitablemente, una influencia mayor para incidencia de rechazo, se estima que ocurre en una quinta parte de los pacientes trasplantados. El incremento de la edad del receptor disminuye las tasas de poca adherencia, en un análisis por Greenstein et al. (20), los receptores menores de 25 años tuvieron una probabilidad 50% mayor de pobre adherencia que los mayores.

Se debe tomar en consideración que los anticuerpos donador específico de novo se generan primordialmente durante la inmunosupresión en el contexto de poca adherencia al tratamiento, en este tenor se ha asociado la disminución temprana de la dosis de inhibidores de calcineurina con el desarrollo de ADEdn (2)

En otros estudios, el factor predictor independiente más importante para la detección de ADEdn era la poca o no adherencia al tratamiento inmunosupresor (60% vs 20% en la incidencia acumulada de rechazo mediado por anticuerpos). Cuando la histopatología demuestra datos de cronicidad, los ADE pueden ser un hallazgo en relación con el propio rechazo más que un marcador pronóstico de un resultado que de por sí ya era pobre (15)

### **Presencia de Anticuerpos Donador Especifico sin evidencia de rechazo.**

Se ha observado un efecto contradictorio entre daño y cierto efecto protector mediado por ADEs, éste puede derivar de la habilidad que tienen los ADE para mediar daño endotelial tanto por mecanismos dependientes como no dependientes de complemento, principalmente a través de rechazo mediado por anticuerpos ya sea crónico o agudo, pero,

bajo ciertas circunstancias promueve el acomodamiento del injerto mediante una regulación positiva del complemento y producción de proteínas citoprotectoras. (17)

En el estudio de Malheiro et al. (17) se mostró, por otro lado, que los ADE en presencia de rechazo humoral son elementos determinantes de la supervivencia del injerto, ya que pacientes con ADEs positivos, pero sin evidencia de rechazo, presentan una sobrevida mayor a aquellos con ADE + y con datos histológicos de rechazo humoral.

En el análisis comentado solo los pacientes con ADE+ y evidencia de rechazo humoral tienen una menor sobrevida de injerto a cinco años de seguimiento (68.8%) en comparación con aquellos con ADE+ y sin evidencia de rechazo humoral (96.0%), por otro lado, aquellos sin evidencia de ADE presentan mayor sobrevida (94.9%). En pacientes con ADE+ y rechazo humoral es posible detectar la presencia de ADEs a un año post-trasplante y frecuentemente está asociado a una menor TFGe. Así mismo, se encontró que niveles bajos de ADE no suponen un efecto significativo en la evolución del trasplante, mientras que otras han asociado las características de los mismos, como la clase HLA, el número y la intensidad de los mismos al desarrollo de efectos adversos (17, 4)

El rechazo agudo fue más común en pacientes con HLA + y ADE + (37.5%) en comparación con aquellos HLA+ DSA – (14.5%) y HLA – (10.6%), mostrando la diferencia en incidencia de rechazo humoral, mientras en rechazo celular la ocurrencia fue semejante, así mismo el rechazo se desarrolló de forma más temprana en pacientes HLA+ ADE+ (11 días) vs HLA + ADE- (71 días) y HLA – (35 días). (8)

En otros contextos se ha reportado presencia de disfunción subclínica del injerto, definida como capilaritis peritubular con positividad para C4d en pacientes con ADEs, éstos mantienen una función renal estable, pudiendo ser éste uno de los mecanismos por los cuales no todos los pacientes con ADE presentan un rechazo humoral manifiesto (15)

Por otro lado, Parajuli et al (9) observaron que la presencia de ADEs (pretrasplante, de novo, persistentes, Clase I o II, IFM o IFM máxima) en ausencia de inflamación o rechazo agudo demostrado por biopsia no condicionaba un mayor riesgo de rechazo humoral

Son necesarios más estudios para determinar la estrategia optima de monitorización de pacientes con ADEs circulantes en ausencia de rechazo, incluyendo la definición clara del rol del diagnóstico molecular, el ADN libre de células proveniente del donador, biopsias de vigilancia y diagnóstico comparativo de aminoácidos. (9)

Es importante enfatizar que los ADEdn tempranos o aislados no deben considerarse benignos solo por definición, traducen una dinámica más compleja, ya que pueden ser los precursores de los ADEdn tardíos y persistentes reportados en otras series de casos. (15)

#### **Alteraciones funcionales asociadas a la presencia de anticuerpos donador específico**

En el estudio de Y. Bouatou et al, cerca del 20% de los pacientes con ADEdn presentaron lesión renal concomitante el momento del diagnóstico, definido como incremento de la Cr >25% de la basal o la aparición de proteinuria > 0.5g/24hrs, teniendo en promedio una TFG de 45.9ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, así mismo la mitad de los pacientes tenían albuminuria al momento del diagnóstico. (2)

En el año posterior al trasplante, es frecuente encontrar evidencia de lesión tisular crónica mediada por anticuerpos con o sin rechazo agudo en pacientes con positividad para ADEdn. (22)

Algunos ADE se ha asociado con una pérdida de función del injerto precipitada y abrupta mientras que en otros se observan alteraciones hasta meses o años después. (15)

## **Caracterización de los epítopes de anticuerpos anti HLA y su empleo para definir la compatibilidad entre donador-receptor.**

La reactividad cruzada entre los antígenos HLA, es decir el reconocimiento de muchos antígenos HLA por un solo anticuerpo, ha sido reconocida con anterioridad. Los epítopes de los anticuerpos anti HLA son definidos como los residuos de aminoácidos que son críticos para el reconocimiento de los mismos. En el núcleo de esta “huella digital” existe un área de uno o más residuos polimórficos que son únicos para cada molecular de HLA, o bien pueden ser compartidos por un grupo de alelos de HLA. Por ende, epítomos que alguna vez fueron definidos solo por reactividad cruzada serológica pueden ser identificados estructuralmente mediante secuencias de aminoácidos. (23)

Duquesnoy et al. (23) describió un algoritmo computarizado, conocido como Matchmaker, el cual se concentra en las bases estructurales de estos polimorfismos de HLA, en investigaciones posteriores la estructura de un epítomo fue definida por parches de uno a tres aminoácidos, no necesariamente unidos de forma lineal, con un radio total de 15 Å que también definía al epítomo funcional.

En publicaciones más recientes, Wiebe et al reportaron que los mismatches entre los epítomos específicos de cada locus eran más numerosos en pacientes que desarrollaron ADEdn contra HLA-DR o HLA-DQ. (10, 23)

El uso de la antigenicidad mediada por epítomos y la información inmunogénica ha jugado un rol fundamental no solo en predecir de forma más exacta el rechazo mediado por anticuerpos sino que también incremento la posibilidad de encontrar un donador compatible para los pacientes altamente sensibilizados, así mismo permite asignar al donador más compatible, a fin de minimizar la producción de anticuerpos donador específico de novo y

por lo tanto de convertirse en un paciente altamente sensibilizado tras un trasplante fallido.  
(23)

### **Monitorización de pacientes.**

La población diana aun no puede establecerse de forma determinante, deben contemplarse a todos los pacientes que hayan recibido un trasplante renal, sin embargo, una monitorización longitudinal puede no ser sostenible o económicamente factible, deben analizarse los subgrupos que potencialmente presenten un mayor beneficio con dicho screening, en este caso idealmente deben monitorizarse a pacientes con riesgo alto de poca o no adherencia, aquellos con el mayor número de mismatches (sobre todo de clase II) y aquellos con antecedentes de reactividad aloinmune previa, es decir aquellos en quienes se detectó ADEs pre trasplante o que hayan cursado con episodios de rechazo celular. (15)

### **Manejo terapéutico de los anticuerpos donador específico.**

Hasta el momento no existe un tratamiento estandarizado para la presencia de ADEdn, el manejo de estos anticuerpos permanece controversial, se ha propuesto diversas terapias, entre las cuales se ha comentado recambio plasmático, Inmunoglobulina intravenosa, timoglobulina, Rituximab, bortezomib o únicamente vigilancia como estrategias de tratamiento para rechazo agudo (2). Algunos estudios reportan cambios en la IFM y la concentración de ADEs en respuesta a varios tratamientos contra el rechazo humoral, aunque estos suelen persistir en el tiempo (sobre todo los de clase II), siendo muy rara su total desaparición (28). El enfocar la terapia farmacológica únicamente a eliminar su presencia puede conllevar un incremento innecesario de riesgo asociado a inmunosupresión excesiva. (29)



Finalmente, a la fecha ningún estudio demuestra consistentemente que la detección temprana o la reducción de los títulos de ADEdn mejore sistemáticamente los resultados del trasplante. (15)

Cuando los ADEs con detectados previamente al trasplante puede conducir a un incremento del riesgo inmunológico al proceder a la intervención quirúrgica con cierto donador, impactando en la decisión de llevarlo a cabo o no, adicionalmente reconocer que rechazo mediado por anticuerpos es un determinante mayor de la pérdida del injerto los hace puntos importantes de investigación y enfoque de nueva tecnología, así mismo como la monitorización de los ADE que determinaría un riesgo de rechazo mediado por anticuerpos, idealmente en tiempo de intervenir antes de que se presente una disfunción de órgano. En Norteamérica se ha hecho práctica común la monitorización de anticuerpos posterior al trasplante. (15, 30)

## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para pacientes con enfermedad renal crónica terminal seleccionados cuidadosamente, que se traduce en mejoría de la calidad de vida y reducción de la mortalidad, el rechazo humoral constituye uno de los eventos parteaguas en el pronóstico y en la sobrevida del injerto y en ellos la participación de las vías inflamatorias mediadas por la presencia de anticuerpos donador específico de tipo HLA, los avances en los métodos de detección de anticuerpos anti HLA donador específicos basados en plataformas de fase sólida con una mayor sensibilidad y especificidad, han modificado el paradigma de la monitorización en el paciente post trasplantado.

Dado su relevancia clínica, la presencia de ADEdn se ha convertido en un biomarcador con un importante valor predictivo. Desde un punto de vista clínico, el interés en determinar qué factores están asociados a su formación radica en que su aparición antecede y coexiste con el fallo de función del injerto.

### **3.- JUSTIFICACIÓN**

El desarrollo de ADEdn juega un papel crucial en la evolución del trasplante renal. Su aparición se asocia a fenómenos de rechazo y a una reducción significativa de la supervivencia del injerto. Se ha encontrado que la no adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los principales factores de riesgo para su formación, existen además otros procesos como infecciones, complicaciones quirúrgicas o eventos traumáticos que pueden favorecer el desarrollo ulterior de estos anticuerpos.

Sin embargo, existen algunos otros factores que pudiesen intervenir en la formación de estos ADEdn como son la edad, género, tipo de donación, tipo de terapia de inducción inmunosupresora y disminución de causa médica de la inmunosupresión, hasta el momento no existen estudios concluyentes que relacionen estos factores con la formación de ADEdn.

Por lo tanto, resulta útil determinar si estos factores pudiesen estar asociados a la formación de ADEdn y con ello obtener herramientas que nos ayuden a predecir el riesgo de fracaso precoz del injerto renal asociado a ADEdn.

#### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo para la formación de ADEdn en pacientes con injerto renal primario?

## **5.- HIPÓTESIS**

Los factores de riesgo en la formación de anticuerpos donador específico *de novo* en pacientes con injerto renal primario son: tipo de HLA, compatibilidad HLA, disminución de la inmunosupresión posterior al trasplante, edad y género.

### **A. Hipótesis nula (H0):**

No existe ningún factor de riesgo asociado a la formación de anticuerpos donador específico *de novo*.

### **B. Hipótesis alterna (H1):**

Existen otros factores de riesgo asociados a la formación de anticuerpos donador específico *de novo*.

## **6.- OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

1. Identificar qué factores de riesgo influyen en la generación de anticuerpos *de novo* y rechazo humoral en pacientes con injerto renal primario

### **Objetivos secundarios:**

1. Determinar si los anticuerpos no ADE influyen en el rechazo mediado por anticuerpos
2. Cuantificar la asociación entre anticuerpos donador específico y resultados en paciente e injerto

## **7.- MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio se realizó en la unidad de Nefrología y Unidad de trasplante renal de la Unidad médica de alta especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Los datos fueron obtenidos del Expediente clínico y electrónico de pacientes con trasplante renal primario que reciben atención en esta unidad, en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019. En todos los casos, se recabaron datos demográficos del receptor (edad, sexo), evaluación de riesgo inmunológico (PRA pretrasplante expresado en porcentaje, detección de Anticuerpos preformados no donador específico y ADE preformados), características del procedimiento quirúrgico (tipo de donación, tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente) así como creatinina al egreso (12 meses) y estimación de TFG, del periodo postrasplante se realizó búsqueda de pacientes con cualquier tipo de rechazo confirmado mediante biopsia y reporte histopatológico concordante, los cuales posteriormente, fueron clasificados en 4 subgrupos por temporalidad (Hiperagudo, Agudo acelerado, Agudo y Crónico) y 3 subgrupos por tipo (celular, humoral y mixto), se evaluó así mismo la presencia de ADEdn y en su caso, la clase y la IFM.

En donadores se evaluaron solamente datos demográficos (edad, sexo).

## **8.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio que determinó factores de riesgo para la generación de anticuerpos *de novo* en receptores de trasplante renal, utilizando un diseño retrospectivo de casos y controles, de temporalidad transversal, retrolectivo y unicéntrico. Para este estudio se utilizó la base de datos de los pacientes que recibieron trasplante renal primario en la Unidad de Trasplante Renal del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2019.



## **9.- CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se definió como caso a aquellos individuos mayores de 18 años que recibieron trasplante renal primario en el periodo comprendido de Enero de 2017 a Diciembre de 2019 y que presentaron algún evento evidenciado por biopsia renal de rechazo mediado por anticuerpos (con determinación y positividad de C4d). Se excluyeron los casos con más de 1 trasplante, que no contaban con estudios inmunológicos inmediatos previos al trasplante renal o que no contaran con biopsia renal confirmatoria del diagnóstico, así como fallecimientos en el periodo inmediato al trasplante, además de pacientes con evidencia de pobre adherencia o interrupción de tratamiento inmunosupresor.

## **10.- TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Tamaño de la muestra.**

Se calculó un tamaño de muestra de 71 casos y 213 controles, con finalidad de alcanzar una potencia del 80% (con un error de 0.05%) para detectar un riesgo relativo de al menos 1.5 para una prevalencia del factor estudiado igual al 60% en el grupo control, sin embargo el tamaño de muestra se redujo a 22 pacientes por incumplimiento completo de criterios de selección (ausencia de biopsia de injerto), por lo que se decidió realizar muestreo por conveniencia mediante subanálisis de grupo.

### **Análisis estadístico.**

Se empleó un diseño retrospectivo de casos y controles. Para datos demográficos y basales pretrasplante se empleó estadística descriptiva, mediante frecuencias, medias, porcentajes y mínimos y máximos para variables cuantitativas continuas. Se realizó búsqueda de factores de riesgo para la generación de anticuerpos de Novo en receptores de trasplante renal primario, implementándose pareado de 1 caso por 3 controles, semejantes en edad, riesgo inmunológico, medicamento de inducción a inmunosupresión y tipo de donación. Se consideró un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Se utilizó el software SPSS Versión 25.

## 11.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

Demográficas	Características	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Edad</b>	Cuantitativa Discreta Unidad de medida: Años	Tiempo que ha vivido una persona o algún ser vivo contando desde su nacimiento. Tiempo que ha durado una cosa desde que empezó a existir.	Tiempo de vida en que se realizó la detección de los antígenos donador específico pre y postrasplante.
<b>Género</b>	Cualitativa Nominal binaria Unidad de medida: Masculino/Femenino	Termino técnico específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Se asignaron los términos hombre o mujer a los pacientes a los cuales se les realizó detección de anticuerpos donador específico.
Del estudio	Características	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Rechazo humoral</b>	Cualitativa  Unidad de medida: Celular Humoral Hiperagudo, agudo acelerado, agudo, crónico	Es un proceso en el cual el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano o tejido trasplantado. Se integra con la presencia forzosa de tres pilares, constituida por 1.- Lesiones histológicas (una o más): Daño tubular agudo (NTA sin otra causa que lo explique), Inflamación de la microcirculación (capilaritis y/o glomerulitis, cpt - 3/gl 1 - 3), arteritis (v>0) o microangiopatía trombótica (sin otra causa que lo explique); 2.- Evidencia latente de interacción entre anticuerpos con endotelio (una o mas): C4d 2(+) lineal en mas del 25% en la IF y cualquier intensidad en IHQ, inflamación moderada de la microvasculatura, capilaritis mas glomerulitis moderadas / graves, marcadores de incremento de expresión de genes endoteliales. 3.- Evidencia serológica: Anticuerpos anti-HLA, Anticuerpos no HLA.	Se determinará presencia de rechazo humoral de acuerdo a los criterios diagnósticos de la escala Banff
<b>Tipo de donación renal</b>	Cualitativa Unidad de medida: Vivo relacionado/vivo no relacionado / Fallecido	Cirugía realizada para extraer un riñón de un donador vivo o fallecido, el cual se injerta en un paciente con enfermedad renal crónica.	Si el riñón trasplantado al receptor procede de un donador vivo relacionado o no relacionado y fallecido
<b>Riesgo inmunológico</b>	Cuantitativa  Ordinal  Unidad de medida:  Bajo Intermedio	La posibilidad de presentar rechazo contra un injerto renal está determinado por el grado de histocompatibilidad entre el donante- receptor, se obtiene a través del tipaje serológico HLA, constituye el factor más importante de la	La posibilidad de presentar rechazo contra el injerto renal en pacientes en los cuales se detectaron anticuerpos donador específico. Bajo: Títulos de anticuerpos muy bajos, no detectables o ausentes

	Alto	supervivencia del injerto a largo plazo, independientemente del método de inmunosupresión utilizado.	Intermedio: títulos de anticuerpos moderados a bajos, de tipo no HLA o diferentes a HLA (MICA, antígenos menores) Alto: Títulos altos de anticuerpos presentes antes del trasplante, títulos moderados
<b>Donador renal vivo relacionado o no relacionado</b>	Cualitativa Dicotómica Unidad de medida: Si/no	Todo paciente del cual se extrae un riñón, el donador puede o no presentar consanguinidad con el receptor del injerto.	Receptor renal que recibió donación de injerto procedente de un donador vivo relacionado o no por consanguinidad.
<b>Tiempo de isquemia fría</b>	Cuantitativa Discreta Unidad de medida: Horas / minutos	Período que un órgano dura viable para trasplante fuera del organismo, durante el lapso que transcurre entre la cesación de la circulación sanguínea del donante y su implante vascular en el receptor. El tiempo de isquemia varía según el órgano. En el trasplante de Riñón hasta 20 horas.	Periodo de tiempo que transcurre entre el cese de la circulación sanguínea del donante y su implante vascular en el receptor que posteriormente generó anticuerpos donador específico.
<b>Tiempo de isquemia caliente</b>	Cuantitativa Discreta Unidad de medida: Horas / minutos	Es el intervalo de tiempo transcurrido, en minutos, entre el clampaje de los vasos renales y el enfriamiento del injerto con el líquido de preservación a 4° C. Lo ideal es que ambas cosas se realicen al unísono y sea de 0 minutos.	Es el intervalo de tiempo transcurrido, en minutos, entre el clampaje de los vasos renales y el enfriamiento del injerto con el líquido de preservación a 4° C, en aquellos pacientes que presentaron anticuerpos donador específico.
<b>Causa de la enfermedad renal</b>	Cualitativa Ordinal	Etiología causante de la enfermedad renal terminal	Etiología causante de la enfermedad renal terminal en aquellos pacientes en los cuales se realizó trasplante renal y posterior detección de anticuerpos donador específico. Se considerarán: Glomerulopatía Diabetes mellitus Nefroangioesclerosis Vasculitis Enfermedad renal poliquística Desconocida
<b>Tiempo de detección de anticuerpos donador específico</b>	Cuantitativa Discreta Unidad de medidas: Semanas Meses Años	Periodo transcurrido entre el trasplante renal y la detección de anticuerpos donador específico.	Periodo de tiempo transcurrido en días que ocurre entre el trasplante renal y la detección de anticuerpos donador específico.
<b>PRA</b>	Cuantitativa Discreta Unidad de medida: Porcentaje	El panel reactivo de anticuerpos mide la incompatibilidad del suero de un paciente contra un panel de células blancas no propias, diseñado para detectar la presencia de anticuerpos contra los antígenos HLA. La cantidad de las células que reaccionan	Es el proceso mediante el cual se expone la muestra de sangre del candidato a trasplante a un Kit comercial de microarreglos de cuentas cubiertas con antígenos HLA-específicos, correspondientes a HLA – A, B, Cw, DR, DQ y DP, cada microarreglo presenta antígenos HLA de una población de células

		<p>con el suero se denomina score PRA y es expresado en porcentaje entre 0-100% y representa al total de personas de la población general a las cuales la persona es incompatible. Las especificidades de anticuerpos pueden ser empleadas para estimar el PRA calculado, que resulta equivalente a pruebas de PRA tradicionales.</p>	<p>igual, posteriormente se incuban 30 min. A 20-25° hasta que presenten unión antígeno-anticuerpo, se remueven los componentes del suero que no se unen de forma específica al HLA, posteriormente se incuban los microarreglos con un ligando marcado (fluoresceína isotiocianato) capaz de unirse a dichos complejos antígeno anticuerpo, el suero que presenta dichos complejos se muestra como un canal fluorescente que se detecta mediante citometría de flujo.</p> <p>Se considera a un paciente altamente sensibilizado cuando presenta un PRA &gt;20%, arriba de 50-75% se considera hiperinmunizado</p>
<p><b>Prueba de Single antigen</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta Unidad de medida: Intensidad de Fluorescencia media</p>	<p>Técnica que detecta la presencia de anticuerpos anti HLA mediante el uso de anticuerpos frente a inmunoglobulinas humanas conjugados a fluorocromos, sin necesidad de fijación de complemento, se basa en un sistema de micropartículas de poliestireno que llevan fijadas en su superficie moléculas de HLA de clase I o II, la detección se hace mediante citometría de flujo automatizada Luminex. La solución de partículas se lee con un citómetro de flujo, detectando tanto la presencia de fluorocromo como el color de la microesfera (especificidad).</p>	<p>Es el proceso mediante el cual se expone la muestra de sangre del candidato a trasplante a un Kit comercial de microarreglos de cuentas cubiertas con antígenos HLA-específicos, correspondientes a HLA – A, B, Cw, DR, DQ y DP, cada microarreglo presenta antígenos HLA de una población de células igual, posteriormente se incuban 30 min. A 20-25° hasta que presenten unión antígeno-anticuerpo, se remueven los componentes del suero que no se unen de forma específica al HLA, posteriormente se incuban los microarreglos con un ligando marcado (fluoresceína isotiocianato) capaz de unirse a dichos complejos antígeno anticuerpo, el suero que presenta dichos complejos se muestra con una combinación de colores específica de los fluorocromos, la cual es detectada mediante citometría de flujo. Se cuantificó la concentración de los anticuerpos anti HLA mediante la intensidad de fluorescencia media que alcanza el suero (IFM)</p>
<p><b>Rango de intensidad de fluorescencia media</b></p>	<p>Cualitativa Discreta Unidad de medida:</p>	<p>Medida del grado de saturación del total de antígenos presentes en las perlas por anticuerpos y es empleada como un marcador subrogado del nivel de títulos de anticuerpos.</p>	<p>Medida del grado de saturación del total de antígenos presentes en las perlas por anticuerpos y es empleada como un marcador subrogado del nivel de títulos de anticuerpos en aquellos pacientes que se determinó previamente al trasplante renal y posterior al mismo.</p>

			<p><b>Se establece en los siguientes títulos para esta unidad medica:</b></p> <p><b>Para pacientes con trasplante renal previo:</b>          Anticuerpos CI MFI 2,500          Anticuerpos CII MFI 2,199          Anticuerpos CI y CII MFI 1,060.69</p> <p><b>Para pacientes con transfusiones previas:</b>          Anticuerpos CI MFI 1,320.73          Anticuerpos CII MFI 1,208.73          Anticuerpos CI y CII MFI 1,069.69</p> <p><b>Para pacientes sin eventos de aloinmunización (anticuerpos naturales):</b>          Anticuerpos CI MFI 1,733.97          Anticuerpos CII MFI 2,850          Anticuerpos CI y CII MFI 3,520</p>
<b>Causas de disminución de inmunosupresión</b>	Cualitativa Ordinal Unidad de medida:	Factores imperativos que demandan la reducción de la inmunosupresión	Detección de la causa de la disminución del tratamiento inmunosupresor. Incluyen procesos infecciosos, intolerancia al injerto, entre otros
<b>Terapia de inducción inmunosupresora</b>	Cualitativa Ordinal Unidad de medida: Timoglobulina Basiliximab Ninguna	Fármacos empleados para disminuir la posibilidad de rechazo de injerto trasplantado	Todos aquellos fármacos que se administraron previamente al trasplante, con la finalidad de disminuir la incidencia de rechazo ya sea celular o humoral, disponibles en la unidad Basiliximab y Timoglobulina.

## **12.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La propuesta y ejecución del presente estudio no violó la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación sin riesgo.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

1. Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno, 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

2. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

3. Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

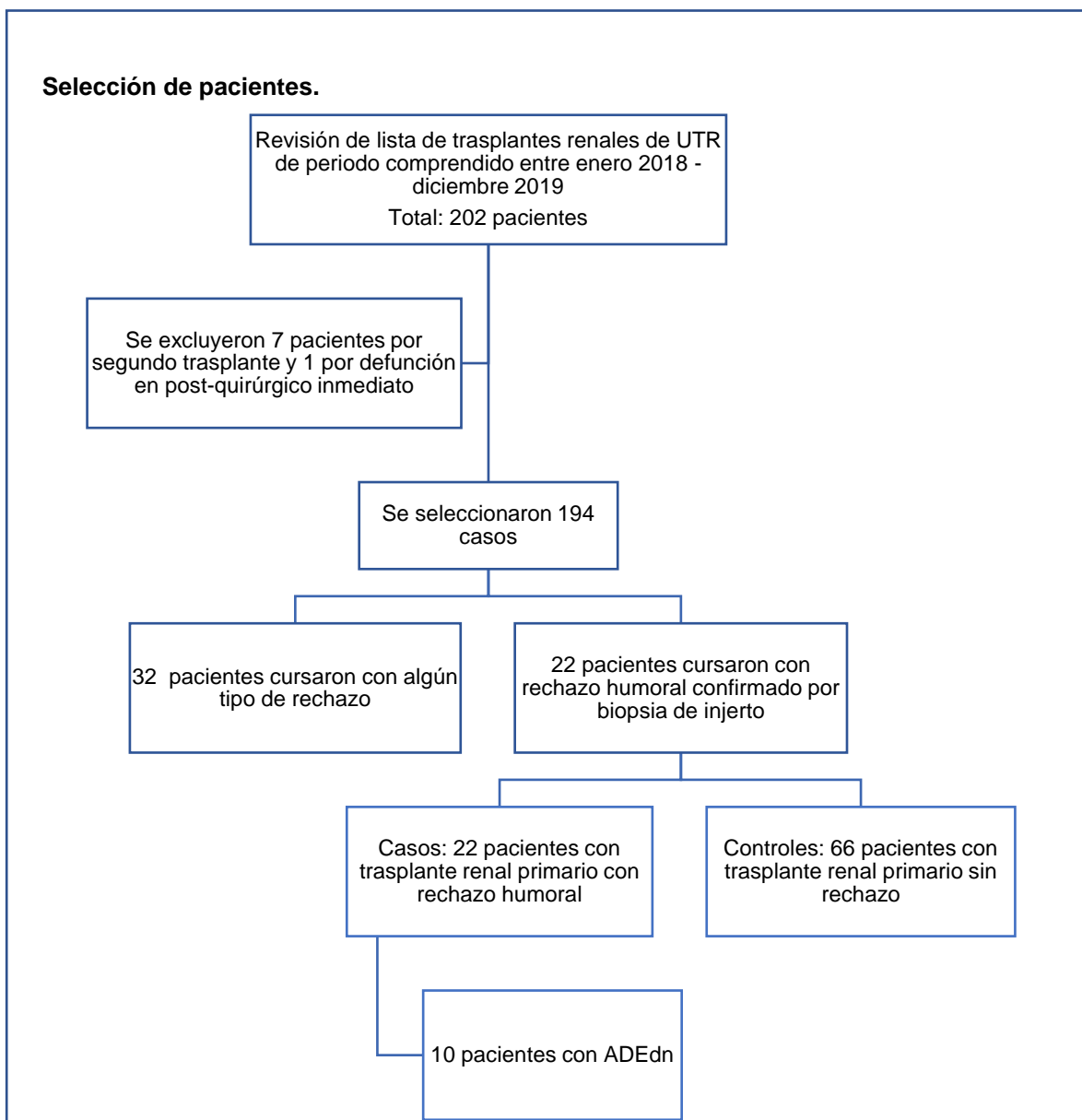
Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos de estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

Amerita carta de consentimiento informado. En todo momento se conservará el anonimato de los participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

### 13.- RESULTADOS

Se realizó revisión de 202 expedientes clínicos de pacientes pertenecientes a la lista de trasplantes renales realizados en unidad de trasplante renal de CMN Siglo XXI en periodo comprendido entre enero 2018 – diciembre 2019. Fueron descartados 8 pacientes, siete por ser segundo trasplante renal, y el otro por defunción en periodo quirúrgico inmediato al trasplante renal. Quedando un total de 194 pacientes los cuales fueron incluidos en el estudio.

Se detectaron un total de 32 pacientes que presentaron evento de rechazo, de los cuales 22 correspondieron al tipo humoral, mismos que cumplieron la definición de caso.

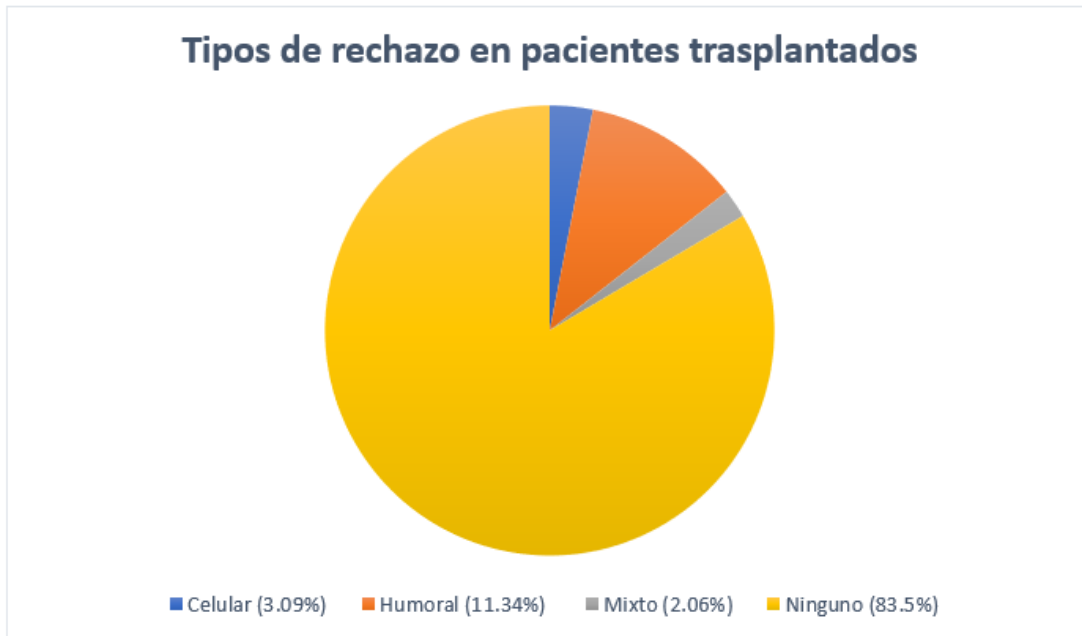




**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN**

Población total: 194 pacientes		
<b>Característica</b>		
Edad de receptor (años)	32	(17 - 72)
Edad de donador (años)	39	(18 - 63)
<b>Sexo</b>		
<i>Femenino</i>	75	(39%)
<i>Masculino</i>	119	(61%)
Tiempo de isquemia fría (minutos)	118	(21 - 2101)
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	4	(0 - 16)
Creatinina al egreso (mg/dl)	1.1	(0.56 - 8)
PRA pretrasplante CI (%)	6.88	(0 - 96)
PRA pretrasplante CII (%)	8.29	(0 - 93)
Tiempo de detección de ADE (días)	267 ± 172	
Creatinina a los 12 meses (mg/dl)	1.3	(0.69 - 13.27)
TFGe a los 12 meses (ml/min/1.73m <sup>2</sup> SC)	63.5	(4 - 132)
<b>Tipo de rechazo</b>		
<i>Celular</i>	6	3%
<i>Humoral</i>	22	11%
<i>Mixto</i>	4	2%
<i>No rechazo</i>	162	84%
<b>Temporalidad</b>		
<i>Hiperagudo</i>	1	1%
<i>Agudo acelerado</i>	2	1%
<i>Agudo</i>	21	11%
<i>Crónico</i>	8	4%
<i>Sin rechazo</i>	162	83%
<b>Tipo de donación</b>		
<i>Donador vivo relacionado</i>	106	55%
<i>Donador vivo no relacionado</i>	30	15%
<i>Donador cadavérico</i>	58	30%
<b>Riesgo inmunológico</b>		
<i>Bajo</i>	98	45%
<i>Intermedio</i>	25	12%
<i>Alto</i>	94	43%

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de la población, la mediana de edad de los receptores fue de 32 años (17 - 72), y de los donadores fue de 39 años (18 - 63), se trasplantaron con mayor frecuencia pacientes de sexo masculino (61%), predominaron los trasplantes de donación vivo relacionado (55%), con riesgo inmunológico bajo (45%) y mediana de PRA clase I de 6.88 y Clase II 8.29, la mediana de creatinina al egreso fue de 1.1mg/dl (0.56 – 8.0)



**Figura 1. Tipos de rechazo en pacientes trasplantados.**

En la figura 1 se muestra la distribución de los tipos de rechazo que presentaron los sujetos de estudio. Se observó rechazo en 16.49% de la población, el más frecuente fue el rechazo humoral (11.34%), en segundo lugar, rechazo celular (3.09%), seguido por el rechazo mixto (2.06%).

De la muestra total de pacientes, sólo 22 de ellos cumplieron con la definición operacional de caso. Sus características se describen en la tabla 2.

<b>TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE CURSARON CON RECHAZO HUMORAL (Casos n=22)</b>	
<b>Edad de receptor (años)</b>	40.81 (20 – 729)
<b>Edad de donador (años)</b>	44.15 (20 - 63)
<b>Sexo (%)</b>	
Mujeres	8 (42.9%)
Hombres	14 (57.1%)
<b>Causa de ERC (%)</b>	
Glomerulopatía	2 (9%)
Diabetes Mellitus 2	2 (9%)
Nefroangioesclerosis	1 (4.45%)
Vasculitis	0
ERPAD	2 (9%)
Desconocida	13 (59%)
Otras (litiasis, reflujo)	2 (9%)
<b>Temporalidad (%)</b>	
Hiperagudo	1 (4.45%)
Agudo acelerado	1 (4.45%)
Agudo	13 (59%)
Crónico	7 (31.8%)
<b>Tipo de donación (%)</b>	
Vivo relacionado	6 (27.2%)
Vivo no relacionado	5 (22.7%)
Fallecido	11 (50%)
<b>Riesgo inmunológico (%)</b>	
Bajo	4 (18.1)
Intermedio	6 (27.2%)
Alto	12 (54.5%)
<b>PRA pretrasplante</b>	
Clase I	10.9 (4-91)
Clase II	18.27 (2-93)
<b>Detección de anticuerpos preformados (%)</b>	
Si	3 (13.7%)
No	19 (86.3%)
<b>Detección de ADE preformados (%)</b>	
Si	6 (27.2%)
No	16 (72.7%)
<b>Medicamento de inducción (%)</b>	
Basiliximab	6 (27.2%)
Timoglobulina	16 (72.7%)
<b>Tiempo de isquemia fría (minutos)</b>	
Donación vivo	127.81 (86 - 193)
Donación de fallecido	1326.09 (1028 - 2101)
<b>Tiempo de isquemia caliente (minutos)</b>	
Donación vivo	4.81 (3 - 7)
<b>Creatinina al egreso (mg/dl)</b>	2.21 (0.9 - 8)
<b>Detección de ADE post-trasplante (%)</b>	
Si	10 (45.5%)
No	12 (54.5%)
<b>Tiempo detección de ADE post-trasplante (días)</b>	239.81 (2 - 630)
<b>Necesidad de disminución de inmunosupresión (%)</b>	
Si	7 (31.9%)
No	15 (68.1%)

Creatinina a los 12 meses (mg/dl)	2.38 (0.91 - 8.73)
TFGe a los 12 meses (ml/min/1.73m <sup>2</sup> SC)	46.5 (6 - 86)

La edad promedio del receptor 40.8 años, se presentó de forma más frecuente en hombres, que recibieron injerto de donación de fallecido, así como aquellos con inducción a inmunosupresión con timoglobulina, la mediana de PRA clase I (10.9 vs 6.88) y clase II (18.27 vs 8.29) fueron superiores al resto de población estudiada, el tipo de rechazo más frecuente fue rechazo agudo, en 45.5% se detectaron ADEdn y presentaron concentraciones de Cr al egreso y 12 meses superiores a la población general (2.21 mg/dl vs 1.1 mg/dl y 1.3 mg/dl vs 2.38 mg/dl respectivamente).

De los 22 casos, sólo en 10 pacientes se detectó la presencia de ADEdn, el tipo de cada uno de ellos, así como la intensidad de fluorescencia media se describen en la tabla 3.

**TABLA 3. TIPO DE ADEdn Y VALOR DE IFM EN LOS CASOS**

Paciente	Anticuerpos detectados	IFM (UI)	Tiempo de formación (días)	Rechazo
1	B35	2,059	10	Humoral agudo
	B75	2,155		
	DQ2	20,016		
	DR7	8,847		
2	B48	1,495	7	Humoral agudo
	DR51	10,422		
3	B48	664.86	25	Humoral crónico
	Cw8	1,423.86		
4	B35	661	273	Humoral agudo
	B37	3,237		
	Cw6	2,325		
	DQ6	13,533		
5	DR51	6,031	630	Humoral crónico
	B37	395		
	Cw6	1,587		
6	DQ6	224	455	Humoral crónico
	B45	293		
	B61	76		
7	A1	1,442	390	Humoral agudo
	DQ6	20,452		
8	B62	14,868	262	Humoral agudo
	B65	14,775		
	Cw1	4,694		
9	A31	1,954.32	420	Humoral agudo
	B27	6,652.61		
	Cw2	2,410.48		
10	DQ7	20,469.74	164	Humoral agudo

La mediana de tiempo de detección fue de 263.6 días. Los anticuerpos más frecuentemente identificados fueron BR35, DQ6 y DR51, los rangos de IFM van desde 76 hasta 20,469.74 UI.

**TABLA 4. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ENTRE CASOS Y CONTROLES CON PAREADO 1:3**

	Casos (n=22)	Controles (n=66)	p
Edad de donador	31 (20 - 60)	40 (18-63)	0.011 *
Edad de receptor	31 (18 - 72)	33 (17-66)	0.23
Sexo femenino	10 (50%)	18 (75%)	0.086
Donación de fallecido	8 (36%)	14 (63%)	0.044 *
Donación vivo relacionado	4 (33%)	8 (64%)	0.98
Donación vivo no relacionado	8 (80%)	2 (20%)	0.063
Tiempo de isquemia fría	115 (83 - 2101)	120 (21 - 2040)	0.597
Tiempo de isquemia caliente	4.2 (0 - 6)	4 (0 - 16)	0.387
Creatinina de egreso	1.2 (0.7 - 7.4)	1.1 (0.56 - 8)	0.241
PRA clase I (%)	0 (0 - 89)	0 (0 - 96)	0.704
PRA clase II (%)	0 (0 - 49)	0 (0 - 93)	0.553
TFGe post 12 meses	60 (4 - 122)	70.5 (5 - 132)	0.020 *
Causa de ERC			
Glomerulopatía	2 (25%)	6 (75%)	0.355
Otras	19 (21%)	71 (79%)	0.371
Riesgo inmunológico bajo	2 (33%)	4 (64%)	NS
Riesgo inmunológico intermedio	6 (50%)	6 (50%)	NS
Riesgo inmunológico alto	12 (50%)	12 (50%)	NS
Reducción de inmunosupresión	6 (43%)	18 (57%)	0.813
Inducción con Basiliximab	4 (33%)	8 (67%)	0.323
Inducción con Timoglobulina	16 (50%)	16 (50%)	NS

En la tabla 4 se muestra el subanálisis de comparación de grupos pareado 1:3, se encontró diferencia significativa con respecto a edad de donador ( $p=0.011$ ), siendo más jóvenes los pacientes que desarrollaron ADEdn, así como en pacientes que recibieron donación de fallecido ( $p=0.044$ ), por último, los pacientes con formación de ADEdn tendían a presentar una TFGe más baja a los 12 meses ( $p=0.020$ ). No hubo diferencias significativas en el resto de las variables.

<b>TABLA 5. FACTOR DE RIESGO PROPUESTO</b>	<b>RAZÓN DE MOMIOS (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Edad del receptor >60 años	0.5 (0.05 - 5.8)	0.6
Edad de donador > 60 años	1.25 (0.09 - 52)	0.86
Edad de donador <60 años	2.25 (0.66 - 7.6)	0.19
Sexo femenino	7.9 (1.3 - 47)	0.015 *
Donador vivo relacionado	0.75 (0.1 - 5.4)	0.7
Donador vivo no relacionado	9.6 (0.8 - 108.7)	0.04
Donador fallecido	9.6 (0.8 - 108.7)	0.004
<b>Riesgo inmunológico</b>		
<i>Bajo</i>	0.68 (0.05 - 8.9)	0.77
<i>Intermedio</i>	1.6 (0.25 - 11)	0.6
<i>Alto</i>	2.3 (0.4 - 13.6)	0.35
<b>Causa de enfermedad renal</b>		
<i>Desconocida</i>	1.5 (0.08 - 27)	0.7
<i>Glomerulopatía</i>	12.8 (1.2 - 135)	0.02 *
Anticuerpos preformados	6.2 (0.4 - 80)	0.12
Sin anticuerpos preformados	1.4 (0.11 - 18.9)	0.77
ADE pretrasplante	1.6 (0.2 - 11)	0.6
PRA pretrasplante >30% CII	0.9 (0.12 - 7.2)	0.9
Disminución de inmunosupresión	1.12 (0.18 - 6.9)	0.9
Inducción con Basiliximab	0.6 (0.09 - 4.5)	0.6
Inducción con Timoglobulina	5 (0.4 - 52)	0.16

Al realizar el modelo bivariado mediante chi cuadrada, se determinó el sexo femenino como factor de riesgo para rechazo humoral con RM 7.9 (IC 95% 1.3 – 47,  $p=0.015$ ), así como la causa de enfermedad renal crónica secundario a glomerulopatía con RM 12.8 (IC 95% 1.2 – 135,  $p=0.02$ ). El resto de las variables no demostró impacto en la formación de ADEdn.

## 14.- DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de casos y controles, se analizaron los factores de riesgo para presencia de rechazo humoral y su asociación con la formación de anticuerpos donador específico de novo, estos anticuerpos se han descrito previamente como un elemento de importante participación en el rechazo mediado por anticuerpos.

Se encontraron en las características basales de la población estudiada que la mayoría corresponde a grupos etarios productivos, la edad promedio del receptor fue de 32 años (17 - 72), edad promedio del donador 39 años (18 - 63), se trasplantaron en su mayoría hombres (61%), además de prevalecer la donación de vivo relacionado (55%) presentando una creatinina promedio al momento del egreso hospitalario fue de 1.1mg/dl. Estos datos, sin embargo, no correlacionaron con incremento de riesgo de rechazo humoral o formación de ADEdn, concordante con J. Everly et al. (22) quienes analizaron 189 pacientes trasplantados durante un periodo de 10 años, en su análisis univariado demostraron que algunos factores pre trasplante tienen poco impacto en la formación de anticuerpos, entre ellos: edad joven al momento de trasplante (18 – 35 años), recibir injerto de donante fallecido, anticuerpos preformados no donador específico y/o presencia de no pareado en locus DQ. Por otra parte, a 45% de nuestros pacientes se les asignó un riesgo inmunológico bajo, todos contaban con determinación de PRA pretrasplante, siendo la mediana de PRA clase I de 6.88% y Clase II 8.29%, caracterizándose como no sensibilizados, Willicombe et. al. han reportado desarrollo de anticuerpos donador específico de novo posterior al trasplante desde un 13% hasta 30% en pacientes previamente no sensibilizados (11), en este estudio se reporta una incidencia del 17%, encontrándose dentro del rango descrito.

Se documentó la presencia de rechazo en 16.49% de la población, reportándose con mayor frecuencia el rechazo humoral agudo (11.34%), en segundo lugar, variante celular (3.09%) y por último el tipo mixto (2.06%). De los 22 pacientes que cumplieron la definición de caso,



es decir, aquellos individuos mayores de 18 años que recibieron trasplante renal primario en el periodo comprendido de Enero de 2017 a Diciembre de 2019 en UTR de CMN SXXI y que presentaron algún evento evidenciado por biopsia renal de rechazo mediado por anticuerpos con positividad de C4d, sólo 10 de ellos desarrollaron ADEdn, es posible que esto se deba a participación de ADEs no detectados, anticuerpos de tipo no donador específico, o a un falso negativo relacionado con el efecto prozona, así mismo se han descrito casos tempranos de rechazo en los cuales no eran detectables niveles séricos de ADE, sin embargo, si se documentaba un incremento en el número de células productoras de anticuerpos, especialmente de clase HLA I. (31)

Respecto al tiempo de detección, el promedio fue de 239.81 días (2 - 630) siendo menor que lo reportado en otros estudios, los cuales describían tiempos promedio de 1 hasta 4.6 años), cabe hacer mención la justificación de la realización de estos anticuerpos, es con base a evidencia clínica de deterioro de función de injerto, en comparación de otros centros, lo cuales realizan escrutinio periódico.

Respecto a las características de los ADEs, en las series más grandes previamente publicadas se ha reportado que la mayoría de los ADEdn posterior al trasplante frecuentemente pertenecen a la clase 2, especialmente DQ, coincidiendo con esta información, los anticuerpos más frecuentemente identificados en nuestro estudio fueron BR35, DQ6 y DR51, la IFM abarcó desde 76 hasta 20,469.74 UI, la mayoría de ellos dentro de rangos considerados con importancia clínica, Malheiro et al. demostró que sólo los ADE con IFM superior a 300 se asociaron a una mayor incidencia de rechazo mediado por anticuerpos y empleando área bajo la curva se evidenció que una IFM superior a 4900 representada una buena sensibilidad (85.7%) y superior a 11,000 una buena especificidad (92.3%) para predecir la aparición de rechazo mediado por anticuerpos. (17)

No se logró demostrar que la presencia de anticuerpos preformados no ADE influyeran en el desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos, sin embargo, la población en la cual se detectaron dichos anticuerpos fue menos del 12% (n=25), tampoco se encontró relación respecto a los anticuerpos ADE preformados.

En el análisis bivariado se encontraron dos factores de riesgo significativos: el sexo femenino con RM 7.9 (IC 95% 1.3 – 47,  $p=0.015$ ), otra variable fue la causa de enfermedad renal crónica secundario a glomerulopatía con RM 12.8 (IC 95% 1.2 – 135,  $p=0.02$ ), estos factores no han sido descritos en estudios previos como causales o relacionados con la formación de anticuerpos donador específico de novo, por lo que postulamos que pudiera contribuir la fisiopatología de las glomerulopatías las cuales generalmente presentan un componente altamente inmunológico, lo que motiva a ratificar los hallazgos en un grupo más grande de pacientes.

En el caso de las pacientes que cursaron con rechazo humoral y formación de ADEdn (n=5) se encontraron características interesantes, entre ellas que 3 contaban con detección de ADE preformados con IFM mayor a 900, además de 2 pacientes con PRA > 13% (máximo de 55% considerado como sensibilizado).

Se encontró diferencia significativa con respecto a edad de donador ( $p=0.011$ ), siendo más jóvenes los pacientes que desarrollaron ADEdn, así como en pacientes que recibieron donación de fallecido ( $p=0.044$ ). Weibe et al (2) demostraron que la supervivencia del injerto en los pacientes con ADEdn era menos que el grupo sin ADEdn (57 vs 96%,  $p < 0.0001$ ), en nuestro estudio los pacientes con formación de ADEdn tendían a presentar una TFGe hasta 8.5% más baja a los 12 meses que el grupo control ( $p=0.020$ ), resaltando su participación en la disfunción del injerto.

En nuestra población la presencia de ADEdn confirió un riesgo hasta 2 veces más de presentar rechazo humoral OR 3 (IC 95% 1.13 – 7.9)  $p=0.04$ .

Las principales limitaciones del estudio son su diseño retrospectivo y su carácter unicéntrico así como una población reducida derivada del número limitado de biopsias disponibles, por otra parte no contamos con un programa de determinación rutinaria de ADEdn en pacientes post-trasplantados si no que suele realizarse ante datos de disfunción de injerto no explicado por causas obvias, por lo que no se puede descartar que la incidencia de ADEdn sea mayor en nuestra población trasplantada.

## 15.- CONCLUSIONES

Nuestro estudio de casos y controles ha identificado como factores de riesgo para cursar con rechazo humoral la presencia de ADEdn, ser paciente joven, con injerto de donador fallecido, concordando con estudios publicados con anterioridad, es notorio que pacientes con ADEdn presentaron una TFGe 8.5% más baja que el grupo control, el análisis bivariado arrojó dos factores que no han sido descritos previamente: sexo femenino y glomerulopatía como causa de ERC, que puede presentar su justificación en el papel importante que juegan las disregulaciones del sistema inmunológico en la fisiopatogenia de éstas, la cual puede ser potencialmente compartida con pacientes que formaron ADEdn, así mismo la población femenina que cursó con rechazo y formación de ADEdn presentaban ADE preformados con IFM elevada y PRA >13% para ambas clases lo cual puede interpretarse como predisposición a un grado importante de aloinmunización pretrasplante.

Es importante la monitorización temprana de ADEdn en la evolución postrasplante en aquellos pacientes con factores de riesgo clásicos con la finalidad de realizar intervenciones tempranas (incluso antes de detectarse disfunción de injerto) que impidan su evolución en desarrollo de rechazo humoral y consecuente pérdida del injerto.

## 16.- BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:182–192.
2. Bouatou Y, Seyde O, Moll S, Martin P, Villard J, Ferrari-Lacraz S, et al. Clinical and histological evolution after de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: a single centre retrospective study. *BMC Nephrology* 2018; 19:86
3. Alelign T, Ahmed M, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research*; 2018; 18-20
4. Crespo M, Torio A, Mas V, Redondo D, Pérez-Sáez M, Mir M, et al. Clinical relevance of pretransplant anti-HLA donor-specific antibodies: Does C1q-fixation matter?. *Transplant Immunology* 2013; 29: 28–33
5. O’Leary J, Samaniego M, Crespo-Barrio M, Potena L, Zeevi A, Djamali A, et al. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100: 39–53
6. Cherukuri A, Mehta R, Sharma A, Sood P, Zeevi A, Tevar A, et al. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non adherence. *Kidney International* 2019; 96:202–213
7. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong-Van Huyen J, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1912–1923
8. Hee-Yeon J, Su-Hee K, Min-Young S, Sun-Young C, Youngae Y, Ji-Young C, et al. Characteristics and Clinical Significance of De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *Korean Med Sci* 2018; 20(33) 214-17
9. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Aziz F, Blazel J, Garg N, et al. Donor-Specific Antibodies in the Absence of Rejection Are Not a Risk Factor for Allograft Failure. *Kidney International Reports* 2019; 4,1057–1065

10. Süsal C, Aykut G, Morath C, Fichtner A, Unterrainer C, Scherer S, et al. Relevance of Donor-Specific Antibody Monitoring after Kidney Transplantation: Findings from the Collaborative Transplant Study and the Heidelberg Transplant Center. Department of General, Visceral, and Transplant Surgery, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. 2019; 20:1-16
11. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy. *Transplantation* 2012;94: 172-177
12. Schinstock C, Everly M, Smith B, Ghandi M, Farkash E, Sharma V, et al. Factors at De Novo DSA initial Detection Associated with Allograft Loss: A Multicenter Study. Department of Transplantation Medicine, New-York Presbyterian Hospital Weill Medical College, 2019; 23: 1-32
13. Kannabhiran D, Lee J, Schwartz J, Friedlander R, Auli M, Muthukumar T, et al. Characteristics of Circulating Donor Human Leukocyte Antigen-specific Immunoglobulin G Antibody-mediated Rejection and Kidney Allograft Failure, *Transplantation* 2015;99: 1156–1164
14. Gebel H, Bray R, Nickerson P. Pre-Transplant Assessment of Donor-Reactive, HLA-Specific Antibodies in Renal Transplantation: Contraindication vs. Risk. *American Journal of Transplantation* 2003;3: 1488–1500
15. Jeffrey M, Patel A, Tinckam K; Donor-Specific Antibody Monitoring: Where Is the Beef. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23 (5):317-325
16. Vinicius-Sousa M, González A, De Lima-Zollner R, Mazzali M. Effect of Preformed or De Novo Anti-HLA Antibodies on Function and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients. *Ann Transplant* 2018; 23: 457-466
17. Malheiro J, Tafulo S, Días L, Martins L, Fonseca I, Beirao I, et al. Analysis of preformed donor-specific anti HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplant Immunology* 2015; 32: 66–71
18. Pratschke J, Dragun D, Hauser I, Horn S, Mueller T, Schemmer P. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2016; 30:77–84

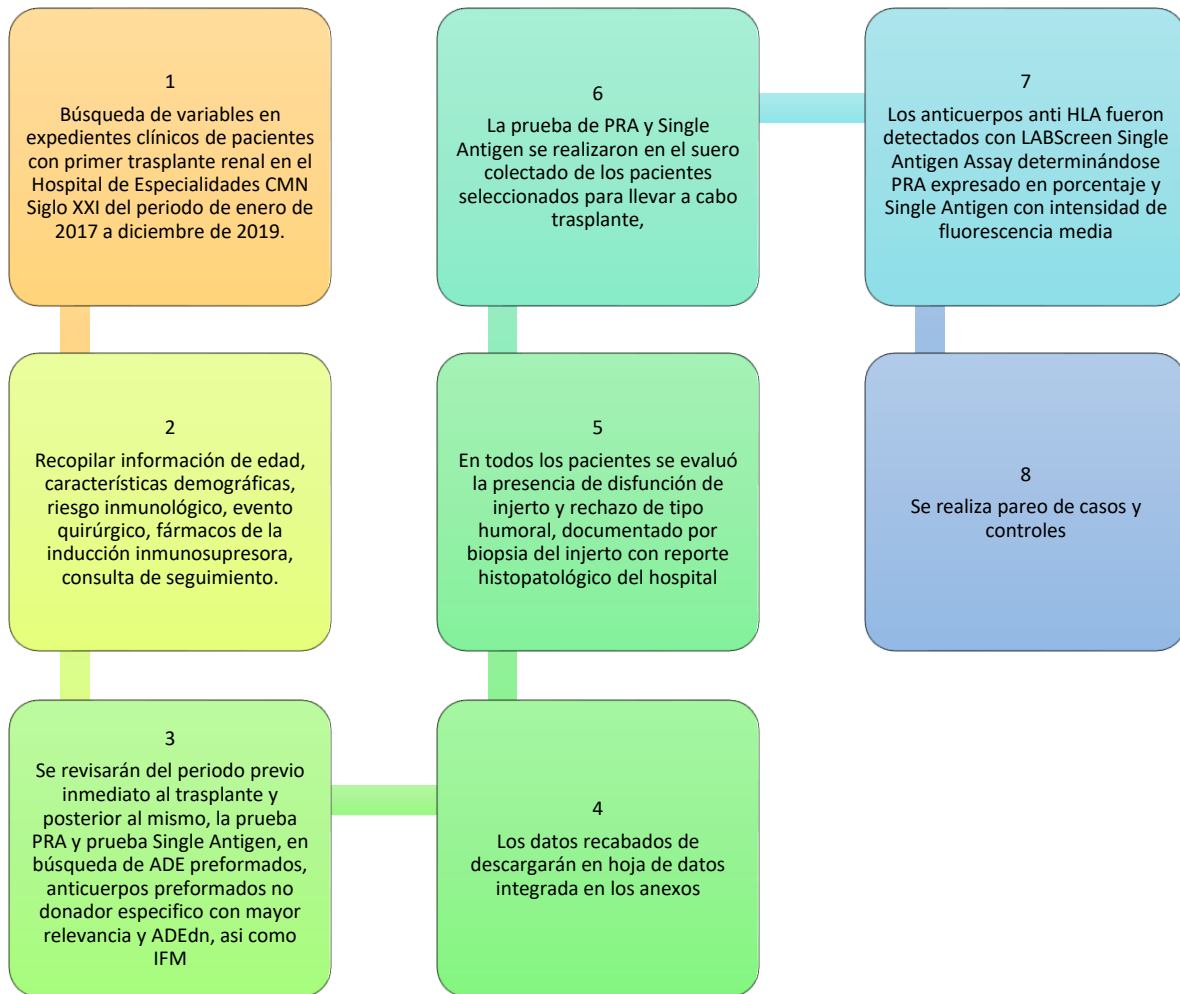
19. Zecher D, Bach C, Staudner C, Börger C, Bergler T, Banas B, et al. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction régime. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32: 730–737
20. Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998; 66:1718–26.
21. Dunn T, Noreen H, Gillingham K, Maurer D, Ozturk O, Pruett T, et al. Revisiting Traditional Risk Factors for Rejection and Graft Loss After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2132–43
22. Everly M, Rebellato L, Haisch C, Ozawa M, Parker K, Briley K, et al. Incidence and impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. *Transplantation* 2013;95: 410-417
23. Haarberg K, Tambur A. Detection of donor-specific antibodies in kidney transplantation. *British Medical Bulletin* 2014; 110:23–34
24. Kanter-Berga J, Pallardo-Mateu L, Beltrán-Catalán S, Puig-Alcaraz N, Sancho-Calabuig A, Gavela-Martinez E, et al. Donor-Specific HLA Antibodies: Risk Factors and Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011; 43, 2154–56
25. Fidler S, Swaminathan R, Lim W. Peri-operative third party red blood cell transfusion in renal transplantation and the risk of antibody-mediated rejection and graft loss. *Transpl Immunol* 2013; 29:22–7
26. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, Boletis J. Incidence and Clinical Significance of De Novo Donor Specific Antibodies after Kidney Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 18:2-9
27. Kauke T, Oberhauser C, Lin V, Coenen M, Fischereder M, Dick A, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies after kidney transplantation are associated with impaired graft outcome independently of their C1q-binding ability. *Transplant International* 2017; 30: 360–370
28. Walsh R, Brailey P, Girnita A. Early and late acute antibody mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition. *Transplantation* 2011;91:1218-1226.

29. Locke J, Zachary A, Warren D. Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLA-specific antibody. *Am J Transplant* 2009; 9:2136-2139.
30. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana J, et al. Complement-activating donor-specific anti HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* 2018; 5:1-25
31. González M, Ruiz P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, León M, et al. Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrología* 2016; 36(4): 354 – 367



## 17. ANEXOS

### Anexo 1. Flujograma.



## Anexo 2. Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)

### IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO DE NOVO EN PACIENTES CON INJERTO RENAL PRIMARIO DEL CENTRO MEDICO SIGLO XXI

Lugar y Fecha: Ciudad de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2020

Número de registro: \_\_\_\_\_

Se le invita a participar en el protocolo de estudio **IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO DE NOVO EN PACIENTES CON INJERTO RENAL PRIMARIO DEL CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

Es importante que usted sepa que su participación es totalmente voluntaria y su decisión no repercutirá en la calidad de atención que recibe en este hospital.

**Introducción:** Es sabido que una causa de pérdida de injerto renal es la formación de anticuerpos donador específico de novo, esto es, anticuerpos que no estaban presentes antes de su trasplante y que se formaron después de este. Existen diversas causas de formación de estos anticuerpos que aún están en duda, por lo que de vital importancia establecer si en nuestra población los factores de riesgo que pudiesen condicionar la formación de anticuerpos donador específico de novo y determinar si estos están relacionados a eventos de rechazo del riñón trasplantado.

**Objetivo:** Evaluar qué factores de riesgo existen para la formación de anticuerpos donador específico.

**Procedimientos:** Si usted acepta participar en el estudio, se tomarán los siguientes datos de su expediente clínico: Nombre, Número de seguridad social, Edad, Género, Causa de la Enfermedad renal crónica, Detalles del evento quirúrgico de trasplante, medicamentos que recibió antes del trasplante y después del trasplante, resultados de biopsia de injerto, eventos infecciosos o de toxicidad que hayan requerido disminución de tratamiento inmunosupresor, resultados de estudio de HLA y PRA antes y después del trasplante renal.

**Posibles Riesgos y Molestias:** Los datos serán tomados del expediente clínico, por lo que se considera un estudio sin riesgo.

**Posibles beneficios:** Usted no obtendrá un beneficio directo de este estudio, pero nos permitirá conocer las causas de formación de anticuerpos donador específico de novo con la finalidad de modificar aquellos factores que condicionen su formación.

**Privacidad y Confidencialidad:** Se obtendrá la información que se encuentra en el expediente clínico y dicha información no será divulgada.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio dirigirse a:

**Investigador responsable:** Dra. Claudia Itzel Hernández Ramos; Médico Residente del Departamento clínico de Nefrología CMN SXXI. E-mail: [clauherram90@gmail.com](mailto:clauherram90@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso bloque "B" de la unidad de congresos, colonia Doctores. México, DF., CP06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.ética@imss.gob.mx](mailto:comisión.ética@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

### Anexo 3. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS			
<b>Edad</b>			Años
<b>Sexo de receptor</b>	Femenino		Masculino

	Tipo		Temporalidad
<b>Rechazo</b>	Celular	Humoral	Hiperagudo _____ Agudo acelerado _____ Agudo _____ Crónico _____
<b>Tipo de donación</b>	Vivo relacionado	Vivo no relacionado	Fallecido
<b>Riesgo inmunológico</b>	Bajo: Títulos de anticuerpos muy bajos, no detectables o ausentes  _____	Intermedio: títulos de anticuerpos moderados a bajos, de tipo no HLA o diferentes a HLA (MICA, antígenos menores)  _____	Alto: Títulos altos de Ab presentes antes del trasplante, títulos moderados  _____
<b>Tiempo de isquemia fría</b>	Horas / Minutos _____		
<b>Tiempo de isquemia caliente</b>	Horas / Minutos _____		
<b>Causa de la enfermedad renal</b>	Glomerulopatía _____ Diabetes mellitus _____ Nefroangioesclerosis _____ Vasculitis _____ Enfermedad renal poliquística _____ Otros _____ Desconocida _____		
<b>Detección de Ab preformados no donador específico</b>	Si / No		
<b>Detección de ADE pretrasplante</b>	Si / No		
<b>Detección de ADE postrasplante</b>	Si / No		
<b>Tiempo de detección de</b>	Semanas _____ Meses _____		

<b>anticuerpos donador especifico postrasplante</b>	Años _____	
<b>Rango de intensidad de fluorescencia media</b>	1000 o menos _____	_____
	1000 - 2,500 _____	_____
	2,500 – 3,000 _____	_____
	Mas de 3,000 _____	_____
<b>Necesidad de disminución de inmunosupresión</b>	Si / No	
<b>Medicamento inmunosupresor de inducción</b>	Basiliximab _____ Timoglobulina _____	
<b>TFG al egreso y a los 12 meses</b>		