



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

**“Efectividad de dos terapias de recambio plasmático en la
reducción de la creatinina sérica y anticuerpos reactivos a un
panel en pacientes postrasplantados renales con diagnóstico de
rechazo humoral.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA.

PRESENTA:

JUAN CARLOS RAMÍREZ VALDESPINO.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES.

Ciudad de México, Marzo 2022.



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.

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente, gracias a Dios por permitirme llegar a la meta deseada.

A ti papá, te amo por haberme protegido durante toda mi vida, por haber querido cambiar el mundo para ofrecerme lo mejor.

A ti mamá, por tu amor, fuerza, oraciones y tus sabios consejos hacia mí.

A mis hermanas, por su apoyo incondicional.

Al Dr. José Horacio Cano Cervantes y a cada uno de mis adscritos por ser mis mentores a lo largo de estos 3 años, por cada una de sus enseñanzas.

Gracias por sus sacrificios y la fe que me tuvieron.

El éxito hoy es de ustedes.

INDICE.

I. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
2. ABREVIATURAS.....	7
3. MARCO TEÓRICO.....	9
3.1. Trasplante renal.....	9
3.1.1. Historia.....	9
3.1.2. Definición.....	9
3.1.3. Tiempo de referencia.....	9
3.1.4. Tiempo de espera para el trasplante.....	9
3.1.5. Trasplante anticipado.....	9
3.1.6. Contraindicaciones para el trasplante.....	9
3.1.7. Complicaciones del trasplante.....	10
3.2. Tipos de rechazo.....	10
3.2.1. Rechazo celular.....	10
3.2.2. Rechazo humoral.....	10
3.3. Terapias de recambio plasmático.....	12
3.3.1. Definición.....	12
3.3.2. Mecanismos mediante los cuales actúan.....	12
3.3.3. Bases del tratamiento.....	12
3.3.4. Tipos de terapia de recambio plasmático.....	13
A) mTPE.....	13
B) cTPE.....	13
C) Ventajas y desventajas.....	13
D) Complicaciones.....	14
4. ANTECEDENTES.....	14
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
6. JUSTIFICACIÓN.....	17
7. HIPÓTESIS.....	18
8. OBJETIVO GENERAL.....	18
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
10. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
10.1. Diseño y tipo de estudio.....	19
10.2. Población de estudio.....	19
10.3. Universo de trabajo.....	19
10.4. Tiempo de ejecución.....	19
10.5. Esquema de selección.....	19
10.5.1. Criterios de inclusión.....	19
10.5.2. Criterios de exclusión.....	20
10.5.3. Criterios de eliminación.....	20
10.6. Tipo de muestreo.....	20
10.7. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.....	20
10.8. Descripción operacional de las variables.....	20
10.9. Técnicas y procedimientos a emplear.....	22
10.10. Procesamiento y análisis estadístico.....	22

11. ASPECTOS ÉTICOS.....	23
11.1. Consentimiento informado.....	23
11.2. Conflicto de intereses.....	23
12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	23
13. RECURSOS.....	24
13.1. Recursos humanos.....	24
13.2. Recursos materiales.....	24
13.3. Recursos financieros.....	24
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
15. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.....	25
16. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.....	25
17. PERSPECTIVAS.....	26
18. DIFUSIÓN.....	26
19. PATROCINADORES.....	26
20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
21. RESULTADOS.....	29
22. DISCUSIÓN.....	40
23. CONCLUSIONES.....	42
24. ANEXOS.....	43

1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN.

INTRODUCCIÓN:

La terapia de recambio plasmático (TPE) se realiza utilizando un filtro altamente permeable con un equipo de reemplazo renal multifuncional estándar (mTPE) o un dispositivo de centrifugación (cTPE). Aunque ambas técnicas están bien establecidas en la práctica clínica, el rendimiento de estos dos modos de TPE nunca se comparó en el rechazo activo mediado por anticuerpos (RAMA).

OBJETIVOS:

1. Determinar la efectividad de dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga) en el tratamiento de pacientes postrasplantados renales con diagnóstico de rechazo humoral.
2. Determinar la reducción de la creatinina sérica posterior al tratamiento con dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga).
3. Determinar la reducción de los anticuerpos reactivos a un panel posterior al tratamiento con dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga).

METODOLOGÍA:

Este estudio se considera de tipo transversal, observacional y retrospectivo por el diseño, la maniobra del investigador, el número de mediciones, la recolección de los datos y la direccionalidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Posterior a su registro y autorización por los comités correspondientes, se tiene contemplado un periodo de 12 meses para la recolección, análisis y escritura de la tesis.

REGISTRO DEL PROTOCOLO:

Se registrará de acuerdo con los procedimientos establecidos en los comités de investigación, ética y bioseguridad.

2. ABREVIATURAS.

RC- Rechazo celular.

RAMA- Rechazo agudo mediado por anticuerpos.

P.R.A.- Anticuerpos reactivos a un panel.

ADES- Anticuerpos donante específicos.

HLA- Antígeno leucocitario humano.

IF- Inmunofluorescencia.

IVIG- Inmunoglobulina intravenosa.

TPE- Terapia de recambio plasmático.

mTPE- Equipo de reemplazo renal multifuncional estándar con membrana.

cTPE- Dispositivo de centrifugación.

NA- No aplica.

NS - No significativo.

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2.

HAS - Hipertensión Arterial Sistémica.

ERC - Enfermedad Renal Crónica.

FK - Tacrolimus.

CsA - Ciclosporina A.

MMF - Micofenolato de mofetilo.

AZA - Azatioprina.

PDN - Prednisona.

CMV - Citomegalovirus.

BK - Virus BK.

MPD - Metilprednisolona.

TRDV - Trasplante renal de donador vivo.

TRDC - Trasplante renal de donador cadavérico.

DE - Desviación estandar.

RIC - Rangos intercuartilares.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. TRASPLANTE RENAL:

3.1.1. Historia: El primer trasplante renal con supervivencia a largo plazo tuvo lugar en el Hospital Brigham de Boston en 1954 de la mano de Murray, Merrill y Harrison (1).

3.1.2. Definición: El trasplante es la terapia de reemplazo renal de elección para pacientes adecuados con enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos para el trasplante, y la idoneidad a menudo se determina por los riesgos percibidos del trasplante en relación con los riesgos de no recibir un trasplante. Por lo tanto, la estimación del riesgo es una parte clave de la evaluación del candidato a trasplante (1).

3.1.3. Tiempo de referencia: Lo ideal es que los candidatos a trasplante renal sean referidos para su valoración cuando se prevea el inicio de terapia sustitutiva de la función renal en los siguientes 12 meses. Los pacientes que ya se encuentran en tratamiento con diálisis deben ser referidos tan pronto como su condición médica se establezca (2).

3.1.4. Tiempo de espera para el trasplante: El tiempo de espera para el trasplante se cuenta a partir de que el paciente comienza terapia sustitutiva. El tiempo de espera es variable, ya que en pacientes con múltiples comorbilidades puede ser aproximadamente entre 6 a 12 meses (2).

3.1.5. Trasplante anticipado: El trasplante renal anticipado se lleva a cabo cuando la filtración glomerular medida o calculada se encuentre entre 20 a 15 ml/min/1.73m² y con evidencia hacia el deterioro e irreversibilidad en los 6 a 12 meses previos (2).

3.1.6. Contraindicaciones para el trasplante: Enfermedades crónicas que acorten significativamente la esperanza de vida, pobre estado funcional, falla renal reversible, infección activa o crónica y/o proceso maligno activo que

requieren tratamiento previo al trasplante, alteraciones psicológicas no controladas, abuso activo de sustancias tóxicas, la falta de adherencia al tratamiento o poco beneficio esperable después del trasplante (3).

3.1.7. Complicaciones del trasplante: Existe una amplia variedad de complicaciones médicas y quirúrgicas posterior al trasplante renal. Dentro de las complicaciones médicas más importantes se encuentran la función lenta o retardada del injerto; disfunción aguda del injerto; recurrencia de algunas glomerulopatías postrasplante, principalmente la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, la nefropatía membranosa, la nefropatía por IgA y la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II también denominada enfermedad por depósitos densos; el rechazo del injerto que puede ser de tipo celular, humoral o mixto; infecciones; complicaciones metabólicas y neoplasias dentro de las principales. Dentro de las complicaciones quirúrgicas se encuentran el urinoma, el linfocele y la estenosis de la arteria renal por mencionar algunas (3).

3.2. TIPOS DE RECHAZO:

3.2.1. Rechazo celular: La patogénesis de esta enfermedad esta dada por la migración de células dendríticas (o células inmunitarias nativas que han procesado aloantígenos) a órganos linfoides estimulando las células inmunitarias por alorreconocimiento, muchas se convierten en células T efectoras circulantes que infiltran el aloinjerto condicionando inflamación, tubulitis o rechazo intersticial. La clasificación histopatológica se muestra en el Anexo 1. A medida que se ha intensificado la inmunosupresión, las tasas de rechazo celular han disminuido durante los últimos 30 años. La detección y el tratamiento tempranos son cruciales, ya que la reversión completa del rechazo puede mejorar el pronóstico del injerto (4, 5, 6, 7).

3.2.2. Rechazo humoral: Se divide en temprano como aquel que ocurre en los primeros 3 meses posteriores al trasplante renal o tardío como aquel que ocurre

posterior a los 3 meses del trasplante renal. En el rechazo humoral temprano, si existe evidencia de anticuerpos donante específicos al momento del trasplante el riesgo oscila entre un 20-40% dependiendo de la intensidad de los mismos, si son de intensidad baja o no hay eventos de sensibilización el riesgo es <5%. Estos pacientes pueden cursar con un deterioro rápidamente progresivo de la función renal y ocasionalmente con datos de microangiopatía trombótica (MAT) caracterizados por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión de órganos incluida la lesión renal aguda. En el rechazo humoral tardío, generalmente hay una formación de anticuerpos donante específicos de novo y se presenta frecuentemente como un rechazo humoral crónico activo con un aumento lento de la creatinina y la proteinuria (8). La patogénesis de esta enfermedad esta dada por la presencia de anticuerpos circulantes que no se unen a ningún objetivo en las células endoteliales, sus objetivos más frecuentes son las moléculas HLA de clase I (A, B, C) y II (DP, DQ, DR), posterior a su unión, el anticuerpo causa lesión a través del cambio de la señalización intracelular, la activación local del complemento y la atracción de células inflamatorias. El rechazo celular concomitante es común (9). La clasificación histopatológica se muestra en el Anexo 2. Existen varias opciones de tratamiento que incluyen: Dosis altas de corticoesteroides intravenosos, la terapia de recambio plasmático (TPE) que puede administrarse de forma diaria o cada dos días, muchos centros emplean IVIG después del tratamiento con TPE para prevenir la hipogammaglobulinemia y con ello reducir el riesgo de infecciones, así mismo también se llega a emplear en algunos casos rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) para disminuir el número de células B con la esperanza de reducir los ADES (10). La supervivencia general del injerto a 1 año es de 80-96% y a 5 años del 65-75%. Los pacientes que presentan un rechazo temprano tienen un mejor pronóstico que los de rechazo tardío con una supervivencia del injerto a los 4 años del 75% frente al 40%. La proteinuria, la glomerulopatía postrasplante y la presencia de inflamación intersticial o rechazo celular concomitante se han asociado con una progresión más rápida de la enfermedad (11).

3.3. TERAPIAS DE RECAMBIO PLASMÁTICO:

3.3.1. Definición: La terapia de recambio plasmático se refiere a un grupo de procedimientos extracorpóreos en los que se utiliza una tecnología de separación de sangre con el fin de extraer células sanguíneas o componentes del plasma anómalos. Los términos plasmaféresis, leucocitoaféresis, eritrocitoaféresis y trombocitoaféresis describen el elemento específico que se extrae. En la TPE, se extraen grandes cantidades de plasma del paciente, que son sustituidas por plasma fresco congelado o por soluciones de albúmina en solución salina normal (12, 13, 14, 15).

3.3.2. Mecanismos mediante los cuales actúan: El principal es la depleción rápida de factores específicos asociados con la enfermedad. Otros efectos dependen de su capacidad para eliminar otras proteínas de peso molecular elevado que participan en el proceso inflamatorio (factores C3 y C4 del complemento, inactivos o activados, fibrinógeno y citocinas). Se han propuesto otros efectos teóricos los cuales incluyen acciones de inmunomodulación, como las alteraciones del equilibrio de anticuerpos idiotipo/antiidiotipo; cambios en las relaciones anticuerpo/antígeno hacia formas más solubles de los inmunocomplejos y la estimulación de clones linfocitarios que facilitan la terapia citotóxica (12, 16).

3.3.3. Bases del tratamiento: Debido al origen inmunitario de la mayoría de las enfermedades tratadas con TPE incluyendo el RAMA, el tratamiento debe incluir la administración de una terapia inmunosupresora concomitante. Las terapias farmacológicas coadyuvantes incluyen glucocorticoides en dosis altas, fármacos citotóxicos y agentes biológicos. La intención es que estos agentes reduzcan la síntesis de los anticuerpos patológicos y ayuden a modular la inmunidad mediada por células. Según las directrices de 2013 de la Sociedad Americana de Aféresis es el tratamiento de elección del rechazo del aloinjerto especialmente en el contexto del trasplante. El RAMA debe ser tratado de forma temprana con TPE para bloquear la respuesta inmunitaria que a menudo contribuye a la progresión de la enfermedad (12, 17, 23).

3.3.4. Tipos de terapia de recambio plasmático (TPE): Existen dos tipos de TPE que son mediante separadores de membrana (mTPE) o un dispositivo de centrifugación (cTPE).

A) mTPE: La mTPE se realiza utilizando un filtro de fibra hueca altamente permeable, similares a los de los dializadores, pero con poros más grandes, con un equipo de reemplazo renal multifuncional estándar (mTPE) para la separación del plasma. Esta modalidad de TPE se debe realizar a una presión transmembrana baja (<500 mmHg) para evitar la hemólisis. Con los separadores de fibra hueca, el flujo de sangre debe ser superior a los 50ml/min para evitar la coagulación. El flujo sanguíneo ideal es habitualmente de 100-150 ml/min (12, 17, 20).

B) cTPE: Habitualmente, los sistemas de centrifugación se usan en los bancos de sangre porque son capaces de extraer selectivamente un tipo de células (citoaféresis), además de la TPE. En la cTPE las células hemáticas se separan por gravedad, gracias a las diferentes densidades de cada uno de los componentes de la sangre. En los separadores celulares, se utilizan dos métodos de centrifugación: separadores de flujo intermitente (o flujo discontinuo) y de flujo continuo. Los eritrocitos se desplazan hacia fuera del contenedor centrífugo, mientras que el plasma, que es el componente más ligero, permanece en el interior. Las plaquetas y los leucocitos se localizan entre las capas de los eritrocitos y del plasma. Cualquiera de estos componentes se puede recoger, desechar o reperfundir al paciente. En los separadores de flujo intermitente se procesan secuencialmente múltiples alícuotas de sangre, que se envían a un contenedor, se procesan y son reperfundidas. En el método de flujo continuo, se extrae la sangre, se centrifuga y se separa, y el componente deseado es eliminado o se devuelve al paciente de forma continua, utilizando un anillo giratorio provisto de salidas para recoger el plasma, los eritrocitos, los leucocitos o las plaquetas. El flujo sanguíneo ideal es habitualmente de 40-50 ml/min (12, 17, 20).

C) Las principales ventajas y desventajas de estas técnicas se muestran en el Anexo 3 (17).

D) Complicaciones: Entre las principales complicaciones observadas hasta el momento en los pacientes sometidos a TPE propias del procedimiento se encuentran la hipotensión por el paso de la sangre al circuito extracorpóreo o la hipotensión debida a disminución de la presión oncótica, hemorragia por la disminución de la concentración plasmática de los factores de coagulación, formación de edema debido a la disminución de la presión oncótica intravascular, pérdida de elementos celulares y reacciones de hipersensibilidad secundario al uso de óxido de etileno como agente esterilizador del filtro. Otras complicaciones que se pueden presentar en los pacientes sometidos a TPE no relacionadas con el procedimiento per se son hemorragia, especialmente cuando se emplea heparina, síntomas de hipocalcemia cuando se emplea citrato, arritmias, entumecimiento y parestesias en extremidades y alcalosis metabólica (18, 19).

4. ANTECEDENTES.

Cabe la pena mencionar que el número de estudios en este campo es limitado hasta la actualidad.

Uno de los más importantes es el estudio denominado Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study, publicado en el año 2016 en Nephrology, tuvo como objetivo comparar dos terapias de recambio plasmático mTPE vs cTPE en 21 sujetos (11 hombres y 10 mujeres) con las siguientes características demográficas: Edades comprendidas entre 51.6 ± 13.5 años, con índices de masa corporal de $25.1 \pm 5\text{kg/m}^2$. Fue un estudio prospectivo y aleatorizado realizado en la escuela de medicina de Hannover, Alemania, en donde los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los dos tratamientos. Los criterios de valoración primarios fueron la eficiencia de la eliminación de plasma con 1.2 por el total de volumen de recambio plasmático. Los criterios de valoración secundarios fueron la cantidad total

de sustancias plasmáticas eliminadas incluyendo IgG e IgM, además del efecto del tratamiento sobre el recuento de plaquetas. Los resultados de este estudio mostraron que, a pesar de tener un volumen comparable de recambio plasmático en las dos terapias extracorpóreas, el tiempo de tratamiento con mTPE fue un 10.5% mayor que el tratamiento con cTPE ($p < 0.05$), lo que resultó en un 10% menos de tasa de eliminación de plasma en el tratamiento con mTPE. Ambos tratamientos fueron comparables en términos de disminución de la IgG [pre-mTPE 5.34 (3.48–8.37), post-mTPE 1.96 (1.43–2.84) g/L; pre-cTPE 5.88 (3.42–8.84), post-cTPE 1.89 (1.21–3.52) g/L]. También la mediana de la cantidad de la IgG eliminada en mTPE [13.14 (7.42–16.10) g] no fue diferente del tratamiento con cTPE [9.30 (6.26–15.69) g]. Esto también fue cierto para la eliminación de IgM. La pérdida de plaquetas durante mTPE fue casi el doble que con cTPE (15 ± 9 versus 7 ± 9 %, $p < 0.05$). Concluyeron que, aunque los procedimientos fueron llevados a cabo de forma similar, la eficiencia de eliminación de plasma fue significativamente mayor y el tiempo de tratamiento fue significativamente menor en cTPE en comparación con mTPE y que, a pesar de este menor tiempo de tratamiento, la disminución de los marcadores de eficacia del procedimiento fue comparable (21).

Otro estudio denominado A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures publicado en el año 2016 en Transfusion, también comparó dos terapias de recambio plasmático mTPE vs cTPE en 27 sujetos con edades medias de 44.9 años (rango, 21-84 años), aproximadamente la mitad de los pacientes eran mujeres (51.9%), el peso y la talla de los pacientes fueron de 71.6 ± 14.5 kg y 171.8 ± 9.3 cm. Fue un estudio comparativo, prospectivo y aleatorizado realizado en el Centro Hospitalario Universitario de Zagreb, Croacia. Los objetivos primarios fueron estimar la eficiencia de la remoción del plasma y el tiempo total del procedimiento, de forma secundaria se analizaron las eficiencias de eliminación de células sanguíneas, inmunoglobulinas y fibrinógeno para todos los procedimientos. Los resultados de este estudio mostraron que ambos sistemas eliminaron cantidades similares de plasma, el dispositivo de cTPE tardó una media de 101.5 ± 24.6 minutos en finalizar un procedimiento, que fue un tercio menos de tiempo en comparación con el

dispositivo mTPE 157 ± 26.2 minutos; $p < 0.0001$. La diferencia en las eficiencias de eliminación de IgG y células sanguíneas no fue estadísticamente significativa, pero cTPE fue más eficiente en la eliminación de la proteína de fibrinógeno en comparación con mTPE ($72.3\% \pm 8.5\%$ vs $62.9\% \pm 16.1\%$ respectivamente; $p < 0.02$). En conclusión, este estudio mostró que, aunque ambos sistemas realizan procedimientos de TPE adecuados y seguros, cTPE es más eficiente en términos de eliminación de plasma en un periodo más corto de tiempo en comparación con mTPE (22).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La importancia de estudiar esta enfermedad radica en que en muchas ocasiones el rechazo agudo mediado por anticuerpos se encuentra en una etapa subclínica, es decir, existen cambios a nivel histopatológico documentados en la biopsia renal sin evidencia clínica de elevación de la creatinina y/o aumento de la proteinuria, por lo que la detección y tratamiento oportuno por medio de las distintas terapias de recambio plasmático podrían mejorar el pronóstico del injerto renal.

Si bien existe hasta el momento poca literatura reportada a nivel mundial en cuanto al tratamiento con terapias de recambio plasmático en el contexto del rechazo agudo mediado por anticuerpos, en el país no existe evidencia al respecto, por lo que el hecho de realizar este estudio y conocer la epidemiología local podría mejorar el pronóstico en nuestra población.

6. JUSTIFICACIÓN.

El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en la Ciudad de México, es un hospital de tercer nivel, que atiende a derechohabientes del ISSSTE.

Desde 2016 hasta el 2020 se han efectuado 164 trasplantes renales, de los cuales 78 fueron de donación cadavérica y 86 de donante vivo. El 29.8% de ellos ha presentado algún evento de rechazo agudo mediado por anticuerpos. Estas cifras son de interés epidemiológico y podrían considerarse un problema de salud pública, ya que quien padece rechazo agudo mediado por anticuerpos puede cursar con pronósticos adversos en cuanto a la sobrevivencia del injerto de no realizarse una intervención oportuna.

Debido a que a nivel nacional no existen datos publicados acerca de la efectividad de las distintas terapias de recambio plasmático en el manejo del rechazo humoral en sujetos postrasplantados renales, es pertinente evaluar estas, por lo que la

presente tesis pretende describir la efectividad de dos terapias de recambio plasmático en la reducción de la creatinina sérica y anticuerpos reactivos a un panel en sujetos postrasplantados renales con diagnóstico de rechazo humoral, a partir de los registros del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

7. HIPÓTESIS.

Debido a que no se conocen datos a nivel nacional acerca de la efectividad de las distintas terapias de recambio plasmático en el manejo del rechazo humoral en pacientes postrasplantados renales, esta tesis se considera libre de hipótesis dado que es la primera que propone estudiar dichos datos.

8. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la efectividad de dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga) en el tratamiento de pacientes postrasplantados renales con diagnóstico de rechazo humoral.

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

9.1. Determinar la reducción de la creatinina sérica posterior al tratamiento con dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga).

9.2. Determinar la reducción de los anticuerpos reactivos a un panel posterior al tratamiento con dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga).

10. MATERIAL Y MÉTODOS.

10.1. Diseño y tipo de estudio:

Este estudio se considera de tipo transversal, observacional y retrospectivo por el diseño, la maniobra del investigador, el número de mediciones, la recolección de los datos y la direccionalidad.

10.2. Población de estudio:

Sujetos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” postrasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos durante el periodo de 2016 a 2020.

10.3. Universo de trabajo:

N: 164.

10.4. Tiempo de ejecución:

Posterior a su registro y autorización por los comités correspondientes, se tiene contemplado un periodo de 12 meses para llevar a cabo la investigación.

10.5. Esquema de selección:

10.5.1. Criterios de inclusión:

Expedientes de sujetos con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos demostrado por biopsia renal subsecuentes del servicio de nefrología, atendidos entre 2016-2020 y que se encuentren vivos al momento de la inclusión.

10.5.2. Criterios de exclusión:

Coexistencia de alguna otra alteración en la biopsia renal distinta al rechazo agudo mediado por anticuerpos consignada en el reporte oficial al momento de la revisión.

10.5.3. Criterios de eliminación:

Sujetos que no contaran con reporte oficial de biopsia renal, que no recibieran terapia de recambio plasmático como parte del tratamiento del rechazo humoral y aquellos fallecidos al momento de la revisión.

10.6. Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

10.7. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra:

-La metodología para el cálculo del tamaño de la muestra se realizó por medio de la fórmula "cálculo de una proporción".

-Tamaño de la muestra: De los 164 sujetos trasplantados del 2016 al 2020, 49 presentaron RAMA, 29 de ellos recibieron tratamiento con TPE, 14 fueron tratados con mTPE y 15 de ellos fueron tratados con cTPE.

10.8. Descripción operacional de las variables:

10.8.1. Edad:

- **Definición conceptual:** El término edad se refiere al tiempo que ha vivido una persona, animal o vegetal.

- **Definición operacional:** Se registrará la edad expresada en años al momento del diagnóstico de la enfermedad de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico.

- **Tipo de variable:** Cuantitativa.

- **Escala de medición:** Continua (años cumplidos al momento de la inclusión).

10.8.2. Sexo:

- **Definición conceptual:** Condición orgánica, masculina o femenina, de las personas, animales o plantas.

- **Definición operacional:** Se definirá el sexo como la condición de ser hombre o mujer.

- **Tipo de variable:** Categórica.

- **Escala de medición:** 2 categorías: 0= hombre, 1= mujer.

10.8.3. Comorbilidades:

- **Definición conceptual:** Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona.

- **Definición operacional:** Se registrará si el sujeto presenta alguna comorbilidad haciendo énfasis en diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.

- **Tipo de variable:** Categórica.

- **Escala de medición:** 2 categorías: 0= no tiene comorbilidades, 1= si tiene comorbilidades.

10.8.4. Terapias de recambio plasmático:

- **Definición conceptual:** Procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea consistente en la extracción de un volumen determinado de plasma que es reemplazado por un líquido de reposición.
- **Definición operacional:** Se referirá al tipo de terapia de recambio plasmático realizada en los sujetos.
- **Tipo de variable:** Nominal dicotómica.
- **Escala de medición:** 0= Membrana, 1= Centrifuga.

10.9. Técnicas y procedimientos a emplear:

10.9.1. Se revisarán las bases de datos del servicio de nefrología, los censos de hospitalización y las bases de datos del departamento de estadística hospitalaria del C.M.N. "20 de Noviembre", para detectar pacientes con el diagnóstico de rechazo humoral en el periodo comprendido entre 2016-2020, que pudieran ser incluidos en la tesis.

10.9.2. Se recolectarán las variables de interés para la tesis a partir de los datos contenidos en el expediente clínico. Dichos datos serán vaciados en una base electrónica para poder realizar el análisis estadístico.

10.10. Procesamiento y análisis estadístico:

Los datos se presentarán como media y DE para variables de distribución normal, y mediana y rangos intercuartilares para variables de distribución anormal. Se realizarán comparaciones entre ambas técnicas y entre los niveles de marcadores de laboratorio pre y post TPE utilizando (U- Mann Whitney) para variables no paramétrica cuantitativas y (T test) para variables paramétricas cuantitativas. Las comparaciones entre ambos grupos para variables cualitativas se realizará con X2

o Fisher exact test. Las diferencias se considerarán estadísticamente significativas si los valores de p resultan <0.05 .

11. ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo y su consecución se apegarán a los lineamientos establecidos en la declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

11.1. Consentimiento informado:

El presente proyecto es descriptivo sin riesgos, que estrictamente no amerita la autorización por medio de firma del consentimiento informado.

11.2. Conflictos de intereses:

No existe ningún conflicto de interés económico o personal en el grupo de investigadores responsables.

12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

De acuerdo a lo que se estableció en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primero, artículo 17, este estudio es considerado sin riesgo ya que no incluye ningún procedimiento ni contacto con algún paciente.

13. RECURSOS.

Recursos humanos y materiales.

13.1. Recursos humanos:

- Médico adscrito de nefrología del trasplante: Dr. José Horacio Cano Cervantes, Investigador responsable y asesor en la realización del protocolo.

- Médico residente: Dr. Juan Carlos Ramírez Valdespino, Investigador asociado que realiza selección de pacientes, revisión de expedientes, revisión bibliográfica y realización del protocolo.

13.2. Recursos materiales:

- Expedientes clínicos.

- Bases de datos del servicio de nefrología.

- Bases de datos del departamento de estadística hospitalaria del C.M.N. "20 de Noviembre".

- Censos de hospitalización.

- Revistas médicas internacionales.

13.3. Recursos financieros:

NA.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	2021					2022		
	Cuat 1	Cuat 1	Cuat 2	Cuat 2	Cuat 3	Cuat 1	Cuat 1	Cuat 1
Revisión de la literatura.								
Diseño del protocolo.								
Recolección de datos.								
Análisis de resultados.								
Presentación de resultados.								
Elaboración de tesis.								

15. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Se espera obtener la titulación de un médico residente de Nefrología y entregar una tesis de posgrado y su posterior publicación en una revista de especialidad.

16. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Se espera que los resultados obtenidos tengan un beneficio para la sociedad en su conjunto y para la comunidad científica ya que se logrará una descripción de la efectividad de comparar dos terapias de recambio plasmático en el tratamiento del

rechazo humoral y con ello permitir una intervención oportuna en los sujetos a fin de mejorar el pronóstico del injerto renal a largo plazo.

17. PERSPECTIVAS.

Debido a que se espera un beneficio para la sociedad en su conjunto y para la comunidad científica y a que los riesgos asociados a este protocolo sean mínimos, el balance riesgo-beneficio se espera favorable.

18. DIFUSIÓN.

Toda la información obtenida de cada sujeto participante y de los estudios realizados para este protocolo, será de manera anónima mediante claves alfanúmericas. Todos los datos que identifiquen a pacientes individuales serán codificados. La base de datos generada para este protocolo estará almacenada en la PC del tesista y sólo el mismo y el director de tesis tendrán acceso a dicha información.

19.

PATROCINADORES.	
Nombre del Fondo	NA.
Nombre del Laboratorio	NA.
Nombre de la Institución u Organismo	NA.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

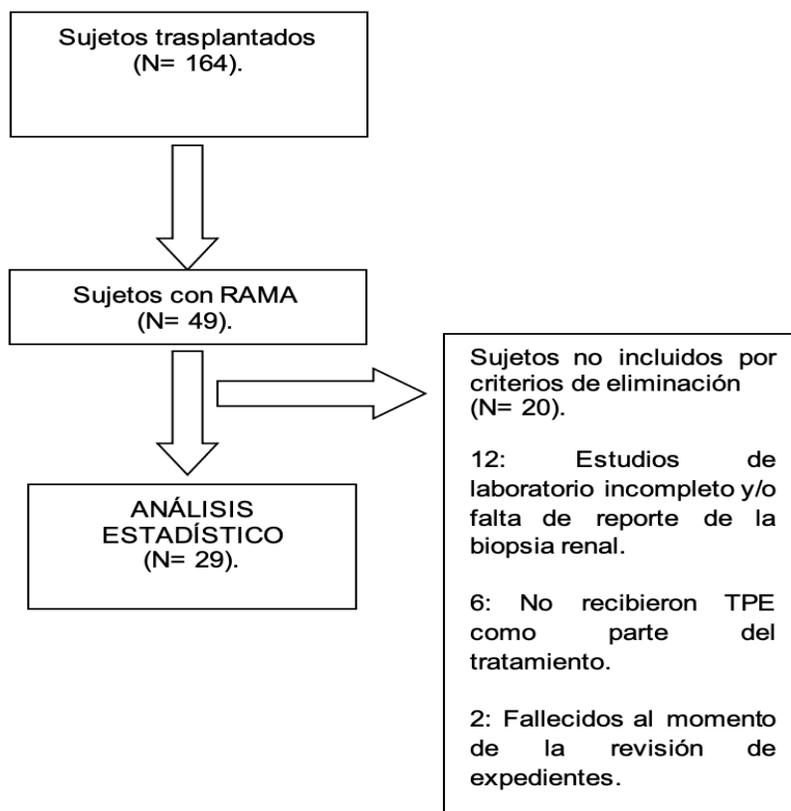
1. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. (2020; 104: 1-103).
2. Manual de protocolo de trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. (2015; 1-67).
3. Suphamai B, Gabriel M. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *American Journal of Kidney Disease* (2007; 50: 890-898).
4. Herwig-Ulf M, Jesse D, Titte R, et al. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *American Journal of Transplantation* (2004; 4: 378-383).
5. Brian J, and Stephen I. Rejection of the Kidney Allograft. *New England Journal of Medicine* (2010; 363: 1451-1462).
6. W.G. Land, P. Agostinis, S. Gasser, et al. Transplantation and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). *American Journal of Transplantation* (2016; 16: 3338-3361).
7. Hyeon J. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff Criteria AJT (2018; 18: 293).
8. J. Sellarés, M. Mengel, J. Reeve, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation* (2011; 12: 388-399).
9. Johan M, and Thomas Thum. *Nature Review Nephrology* (2016; 12: 484).
10. Klemens Budde and Michael Durr. Any Progress in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection? *J Am Soc of Nephrology* (2018; 29: 349-356).
11. Byung Ha, Yaeni Kim, Hyeong Seok, et al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and immunoglobulin combination therapy. *Transplant Immunology* (2014; 31: 140-144).
12. Dobri D, Amber S and Charles P. Aféresis terapéutica. *Manual de diálisis 5ta edición*. Wolters Kluwer (333-359).

13. Kes P. Therapeutic plasma exchange. *Acta Med Croatica* (1999; 53: 129–139).
14. Michaud D, McKay L, Pfefferle P et al. Therapeutic plasma exchange. *Dynamics* (2001; 12: 18–24).
15. Madore F. Plasmapheresis: technical aspects and indications. *Crit Care Clin* (2002; 18: 375–392).
16. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif* (2012; 33: 190–198).
17. Malchesky PS, Koo AP, Skibinski CI, Hadsell AT, Rybicki LA (2010) Apheresis technologies and clinical applications: the 2007 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial* (14: 52–73).
18. Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P. Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* (2009; 24: 225–231).
19. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, et al. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005; 9:391-5.
20. B. Puppe and E.J. Kingdon. Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit. *Clin Kidney J* (2014; 7: 201–205).
21. Carsten Hafer, Paulina G, Marion G, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol* (2016; 48:133–138).
22. Petar K, Michiel E, Nikolina B, et al. A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures. *TRANSFUSION* (2016; 56: 3065–3072).
23. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, et al. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:240-9.

21. RESULTADOS.

Entre 2016 y 2020 se llevaron a cabo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, 164 trasplantes renales, de los cuales 78 fueron de donación cadavérica y 86 de donante vivo. Posterior a la revisión de expedientes, se encontró que 49 sujetos (29.8%) presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos, de estos se eliminaron 20 casos (40.8%; 12 de ellos no contaban con estudios de laboratorio completos y/o reporte oficial de la biopsia renal al momento de la revisión, 6 de ellos no recibieron terapia de recambio plasmático como parte del tratamiento y 2 de ellos habían fallecido al momento de la revisión de expedientes). El análisis estadístico final se realizó sobre un total de 29 casos confirmados, 14 fueron tratados con mTPE y 15 de ellos fueron tratados con cTPE. El algoritmo 1 muestra de forma el análisis exploratorio inicial.

ALGORITMO 1



De los 29 casos confirmados de rechazo agudo mediado por anticuerpos que fueron tratados con alguna de las dos modalidades de terapia de recambio plasmático, 19 fueron hombres y 10 mujeres, con una mediana de edad de 32 años (23-62) en aquellos que fueron tratados con mTPE y una mediana de edad de 31 años (22-72) en aquellos tratados con cTPE. La comorbilidad más frecuentemente reportada fue la hipertensión arterial sistémica en 8 casos (57.4%) en el grupo tratado con mTPE y en 10 casos (66.6%) en el grupo tratado con cTPE, mientras que la diabetes mellitus tipo 2 únicamente se presentó en 3 casos (21.4%) en el brazo de tratamiento con mTPE y en 3 casos (20%) en el brazo de tratamiento con cTPE. La etiología que más frecuentemente condicionó la enfermedad renal crónica en ambos grupos fue la no filiada con un total de 10 casos (71.4%) en los sujetos tratados con mTPE y 11 casos (73.3%) en los sujetos tratados con cTPE.

El tipo de trasplante renal predominante en ambos grupos fue el de donante vivo con 12 casos (85.7%) en los tratados con mTPE y 11 casos (73.3%) en los tratados con cTPE, mientras que el trasplante de donación cadavérica únicamente se llevó a cabo en 2 casos (14.2%) tratados con mTPE y en 4 casos (26.6%) tratados con cTPE. Con respecto al tipo de terapia de inducción para el trasplante renal, el Basiliximab fue el fármaco de elección en aquellos sujetos tratados con mTPE con un total de 9 casos (64.2%) y la Timoglobulina en aquellos con cTPE con un total de 9 casos (60%). Por otro lado, la terapia de mantenimiento tuvo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al empleo de inhibidores de calcineurina ya que en el grupo de tratamiento con mTPE el tacrolimus fue el fármaco de elección en 12 casos (85.7%) y la ciclosporina en el grupo de tratamiento con cTPE en 9 casos (60%), con un valor de $p=0.02$. El micofenolato de mofetilo fue el fármaco antiproliferativo de elección en ambos grupos de tratamiento con 12 casos (85.7%) en el brazo de mTPE y 10 casos (66.6%) en el brazo de cTPE. La azatioprina únicamente fue utilizada como terapia de mantenimiento en 1 caso de cada grupo, representando el 7.1% y 6.6% para mTPE y cTPE respectivamente. La prednisona fue empleada en los 14 sujetos (100%) tratados con mTPE y en 13 sujetos (86.6%) tratados con cTPE. Por último, el sirolimus fue utilizado en tan solo 1 caso (7.1%)

en el grupo de mTPE, mientras que no fue utilizado en ningún sujeto en el grupo de cTPE. La tabla 1 resume las variables de interés de ambos grupos de tratamiento en el periodo de estudio.

TABLA 1. Características demográficas de los sujetos con diagnóstico de RAMA tratados con TPE del 2016- 2020 (N= 29).

Variable	mTPE (N= 14)	cTPE (N= 15)	<i>p</i>
Edad (años) *	32 (23 - 62)	31 (22 - 72)	0.61
Sexo N (%) **	9 (64.2)	10 (66.6)	0.99
Hombre			
Comorbilidades			
N (%)			
DM2	3 (21.4)	3 (20)	0.99
HAS	8 (57.4)	10 (66.6)	0.71
Etiología de la ERC N (%)			
No Filiada	10 (71.4)	11 (73.3)	0.99
Otras	4 (28.5)	4 (26.6)	
Tipo de trasplante renal			
N (%)			
TRDV	12 (85.7)	11 (73.3)	0.65
TRDC	2 (14.2)	4 (26.6)	
Terapia de inducción			
N (%)			
Timoglobulina	5 (35.7)	9 (60)	0.27
Basiliximab	9 (64.2)	6 (40)	

Inhibidor de calcineurina			
N (%)			
Tacrolimus	12 (85.7)	6 (40)	0.02
Ciclosporina	2 (14.2)	9 (60)	
Micofenolato de mofetilo			
N (%)	12 (85.7)	10 (66.6)	0.38
Azatioprina	1 (7.1)	1 (6.6)	0.99
N (%)			
Prednisona	14 (100)	13 (86.6)	0.48
N (%)			
Sirolimus	1 (7.1)	0 (0)	0.48
N (%)			
Tiempo del rechazo postrasplante (meses) ^Ω	14.5 (4.7 - 28.2)	31 (12 - 64)	0.13
Creatinina sérica basal (mg/dL)	1.5 ± 0.5	1.9 ± 0.8	0.17
Creatinina sérica pre-TPE (mg/dL)	1.3	1.8	0.08
P.R.A. Clase I pre-TPE (%)	2.0 (1 - 7)	3.5 (0 - 10.2)	0.99
P.R.A. Clase II pre-TPE (%)	12 (6.5 - 19.5)	12 (6.5 - 16.5)	0.97
Niveles de tacrolimus pre-TPE (ng/mL)	11.5 ± 6.3	8.0 ± 4.1	0.13

CMV pre-TPE N (%)	0 (0)	0 (0)	0.99
BK pre-TPE N (%)	0 (0)	4 (26.6)	0.09
Metilprednisolona pre-TPE N (%)	14 (100)	15 (100)	0.99
Número de bolos de Metilprednisolona	3	3	0.99
Número de sesiones de TPE	5	5	0.99
IVIG post-TPE N (%)	14 (100)	15 (100)	0.99
Rituximab post-TPE N (%)	13 (92.8)	15 (100)	0.48
Complicaciones - TPE N (%)	7 (50)	4 (26.6)	0.26
Coagulación del filtro N (%)	4 (28.5)	0 (0)	0.04
Creatinina sérica post-TPE (mg/dL)	1.3	1.6	0.05
P.R.A. Clase I post-TPE (%)	2.0 (0 - 4.5)	3.0 (0.5 - 6.5)	0.49
P.R.A. Clase II post-TPE (%)	7.0 (3.0 - 16.5)	7.0 (4.5 - 8.5)	0.93

Niveles de tacrolimus post-TPE (ng/mL)	10.7 ± 3.3	12.3 ± 6.9	0.50
CMV post-TPE N (%)	1 (7.1)	1 (6.6)	0.99
BK post-TPE N (%)	2 (14.2)	3 (20)	0.99

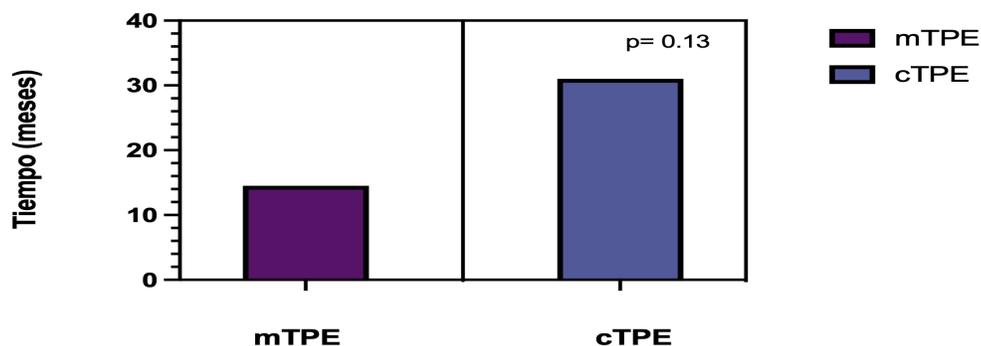
* Comparaciones realizadas entre ambos grupos para variables paramétricas cuantitativas se realizó con T test y para variables no paramétricas cuantitativas se realizó U- Mann Whitney (RIC: 25 - 75%).

** Comparaciones realizadas entre ambos grupos para variables cualitativas se realizó con X2 o Fisher exact test.

Ω Estadística descriptiva realizada de acuerdo a su distribución; media y DE para variables de distribución normal, y mediana y rangos intercuantiles para variables de distribución anormal.

El tiempo de presentación del rechazo agudo mediado por anticuerpos posterior al trasplante renal fue de 14.5 meses (RIC25-75% 4.7 - 28.2) para el grupo tratado con mTPE y de 31 meses (RIC25-75% 12 – 64) para el grupo de cTPE. Así mismo, se observó que el tiempo máximo de aparición del rechazo en el grupo que fue tratado con mTPE fue de 144 meses en comparación con un tiempo máximo de 108 meses en el grupo tratado con cTPE.

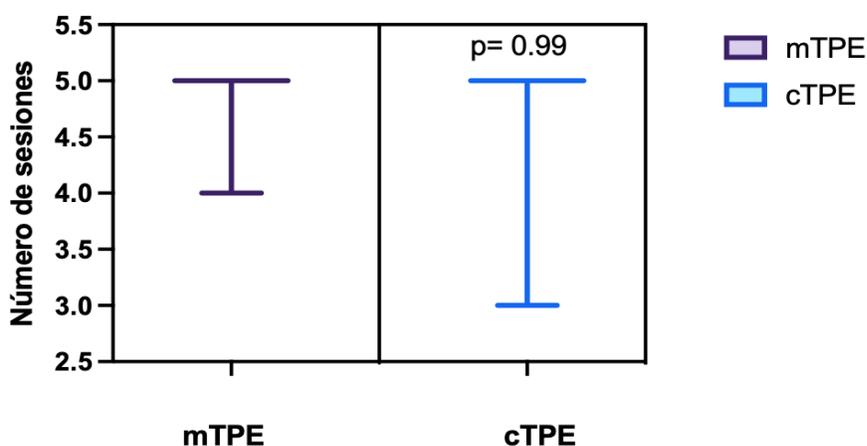
Gráfica 1. Tiempo del rechazo postrasplante



Todos los sujetos de ambos grupos de tratamiento recibieron 3 bolos de Metilprednisolona como parte del manejo anti-rechazo previo a la TPE.

Ambos grupos de tratamiento recibieron en promedio 5 sesiones de TPE. Sin embargo, los sujetos en el grupo de mTPE recibieron entre 4 y 5 sesiones en comparación con aquellos en el grupo de cTPE que recibieron entre 3 y 5 sesiones.

Gráfica 2. Número de sesiones en mTPE vs cTPE



Al término de cada sesión de TPE a todos los sujetos de ambos grupos de tratamiento se les administró IVIG para prevenir la hipogammaglobulinemia y con ello reducir el riesgo de infecciones.

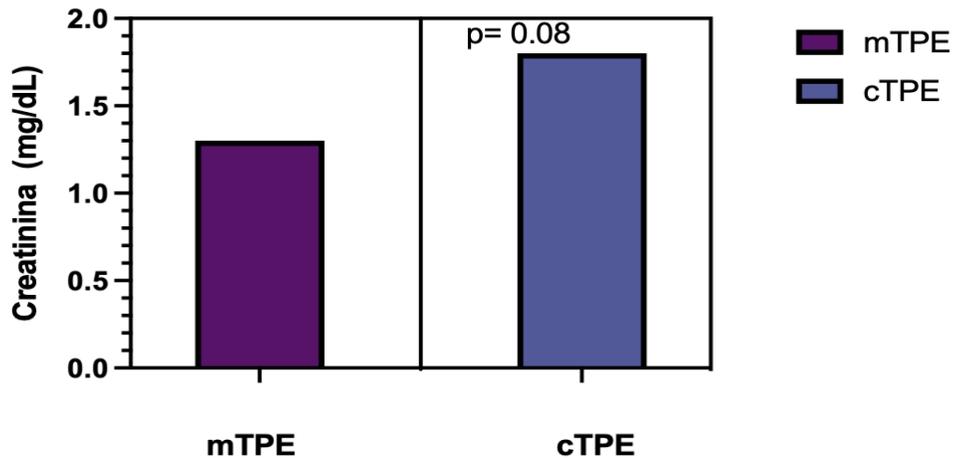
Los sujetos candidatos a recibir Rituximab en base al conteo de CD19 fueron 13 (92.8%) en el grupo tratado con mTPE y los 15 (100%) en el grupo tratado con cTPE.

Las complicaciones en la TPE se presentaron en 7 casos (50%) en el brazo de tratamiento con mTPE y en 4 casos (26.6%) en el brazo de tratamiento con cTPE. La complicación más frecuentemente reportada fue la coagulación del filtro en 4 sujetos (28.5%) en el grupo de tratamiento con mTPE y en ningún sujeto (0%) en el grupo de tratamiento con cTPE existiendo una diferencia estadísticamente

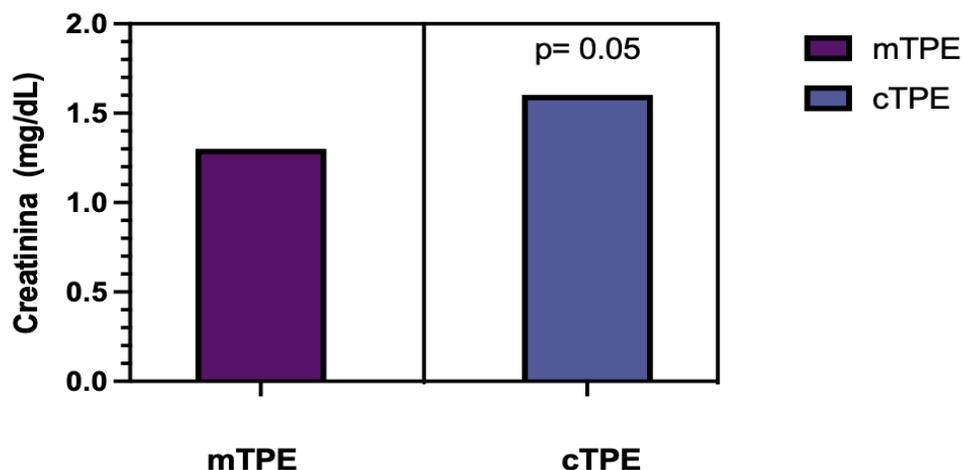
significativa. Otras complicaciones propias de los sujetos como hipotensión arterial, náuseas, fiebre y/o escalofríos, parestesias y dolor abdominal fueron poco frecuentes.

La creatinina sérica basal posterior al trasplante renal, antes de presentar eventos de rechazo agudo mediado por anticuerpos fue de 1.5 ± 0.5 mg/dL en los sujetos tratados con mTPE y de 1.9 ± 0.8 mg/dL en los sujetos tratados con cTPE. Por otro lado, la determinación de creatinina sérica previo a la primera sesión de TPE fue de 1.3 mg/dL en el grupo tratado con mTPE y de 1.8 mg/dL en el grupo tratado con cTPE como se muestra en la gráfica 3. Inmediatamente al finalizar el último tratamiento de TPE se midieron nuevamente los niveles de creatinina sérica, resultando en 1.3 mg/dL en el grupo de mTPE y de 1.6 mg/dL en el grupo de cTPE como se señala en la gráfica 4. No se encontró diferencia estadísticamente significativa con ninguna de las dos terapias en la reducción de la creatinina sérica posterior a la última sesión de TPE.

Gráfica 3. Creatinina sérica pre-TPE entre ambos grupos



Gráfica 4. Creatinina sérica post- TPE entre ambos grupos



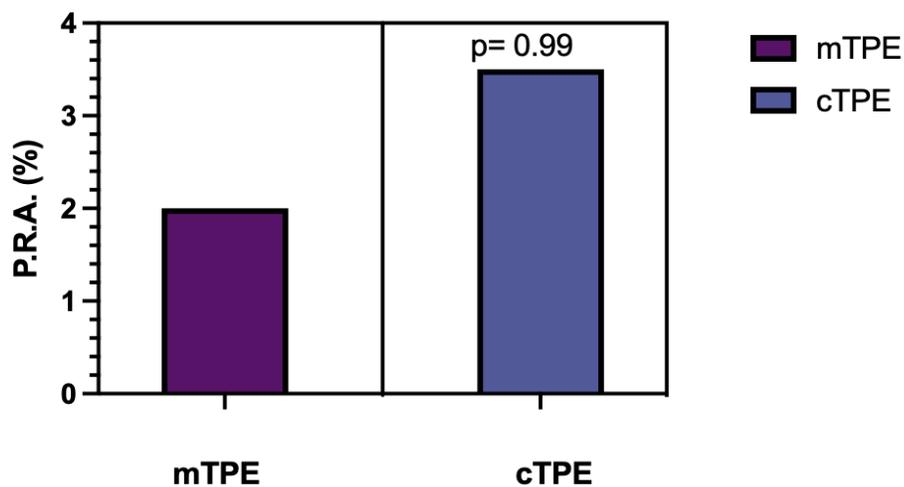
En cuanto al porcentaje de P.R.A. se obtuvieron determinaciones tanto para la clase I como para la clase II pre-TPE en ambos grupos de tratamiento y se compararon con los niveles de clases I y II post-TPE para determinar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la efectividad de las dos terapias de recambio plasmático expresado en disminución del porcentaje del P.R.A.

Se observó que previo al inicio de la primera TPE el porcentaje de P.R.A. para clase I fue de 2.0% (RIC25-75% 1 - 7) en el grupo tratado con mTPE y de 3.5% (RIC25-75% 0 - 10.2) en el grupo tratado con cTPE, el porcentaje de P.R.A. para clase II fue de 12% (RIC25-75% 6.5 - 19.5) en el grupo tratado con mTPE y de 12% (RIC25-75% 6.5 - 16.5) en el grupo tratado con cTPE. Al finalizar el último tratamiento de TPE se determinaron nuevamente los porcentajes de P.R.A. resultando en 2.0% (RIC25-75% 0 - 4.5) para clase I en el grupo tratado con mTPE y de 3.0% (RIC25-75% 0.5 - 6.5) para clase I en el grupo tratado con cTPE, el porcentaje de P.R.A. para clase II fue de 7.0% (RIC25-75% 3.0 - 16.5) en el grupo tratado con mTPE y de 7.0% (RIC25-75% 4.5 - 8.5) en el grupo tratado con cTPE. Estos datos son mostrados en las gráficas 5, 6, 7 y 8.

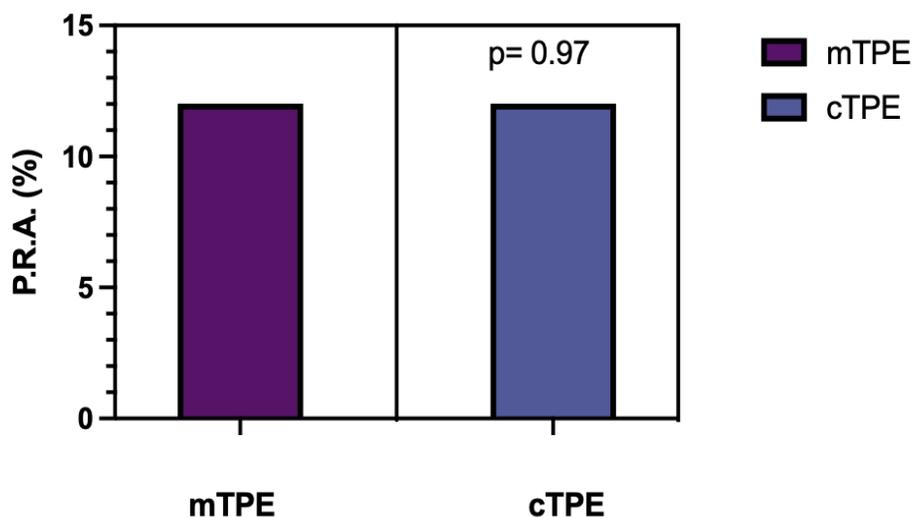
En cuanto a la reducción del P.R.A. en la clase I, no hubo disminución en los sujetos tratados con mTPE y la reducción fue de 0.5% en los sujetos tratados con cTPE,

con un valor de $p= 0.21$ no siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la clase II, hubo una reducción del P.R.A. del 5% en ambos grupos con un valor de $p= 0.01$ existiendo diferencia estadísticamente significativa.

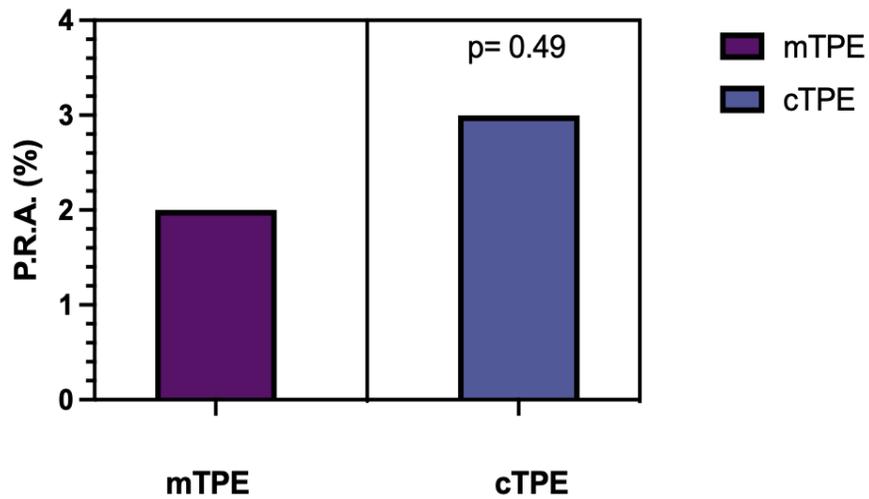
Gráfica 5. P.R.A. CLASE I pre-TPE



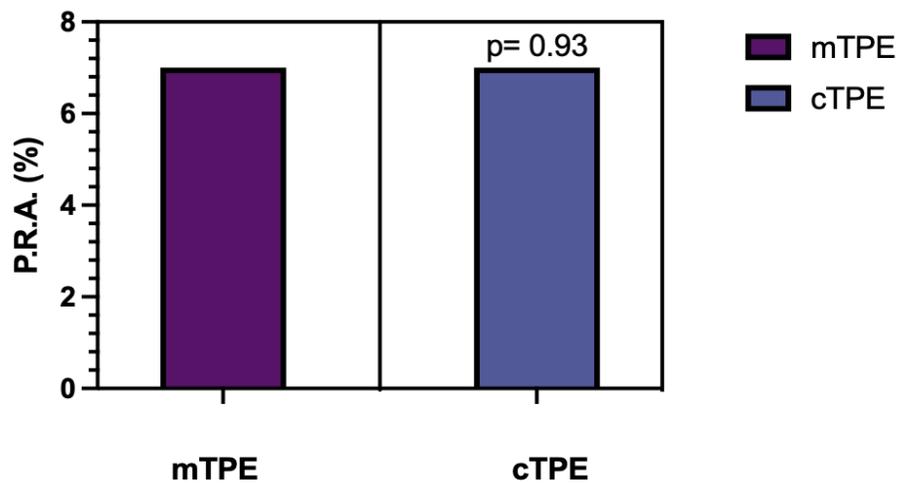
Gráfica 6. P.R.A. CLASE II pre-TPE



Gráfica 7. P.R.A. CLASE I post-TPE



Gráfica 8. P.R.A. CLASE II post-TPE



Por otro lado, se midieron los niveles de tacrolimus previo a la primera sesión de TPE, los cuales fueron de 11.5 ± 6.3 ng/mL en el grupo tratado con mTPE y de 8.0 ± 4.1 ng/mL en el grupo tratado con cTPE. Al finalizar el último tratamiento de TPE se midieron nuevamente los niveles de FK, resultando en 10.7 ± 3.3 ng/mL en el grupo de mTPE y de 12.3 ± 6.9 ng/mL en el grupo de cTPE.

Por último, en ninguno de los sujetos de los dos grupos de tratamiento se documentó infección por CMV previo al inicio de la TPE, posterior al tratamiento y durante el seguimiento se documentó infección por CMV en 1 caso (7.1%) en el grupo tratado con mTPE y 1 caso (6.6%) en el grupo tratado con cTPE.

En cuanto a la infección por BK no se documentaron casos en el grupo tratado con mTPE previo al inicio de la TPE, mientras que se confirmaron 4 casos (26.6%) en el grupo tratado con cTPE, posterior al tratamiento y durante el seguimiento se documentó infección por BK en 2 casos (14.2%) en el grupo tratado con mTPE y 3 casos (20%) en el grupo tratado con cTPE.

22. DISCUSIÓN.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) es una enfermedad multifactorial, que depende de factores geográficos, genéticos, ambientales y sociales, que puede diagnosticarse en una etapa temprana o subclínica y tratarse de forma oportuna a fin de mejorar el pronóstico del injerto renal, situación que resalta la importancia de conocer su epidemiología local.

Aunque existen algunos datos disponibles que comparan la efectividad de las dos terapias de recambio plasmático en países como Alemania o Croacia, en nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que describe la efectividad de mTPE vs cTPE en la reducción de creatinina sérica y P.R.A. en sujetos con diagnóstico de RAMA en México (21, 22).

En cuanto a la edad de presentación de la enfermedad, nuestro estudio es consistente con reportes de otras poblaciones. La edad media de inicio en nuestra población fue de 32 años (23 a 62 años), similar a la edad media de 44 años reportada por Petar K, et al. De la misma forma, la predominancia del sexo

masculino reportada por nuestro estudio (65.5%), es comparable al (52.3%) reportado por Hafer, et al. (21, 22).

Con respecto al tratamiento del RAMA, en nuestros grupos de estudio se otorgó manejo médico acorde a lo reportado en la literatura mundial, con dosis altas de corticoesteroides intravenosos, terapia de recambio plasmático ya fuese con mTPE o cTPE de forma diaria o cada dos días, IVIG después del tratamiento con TPE, así como Rituximab en aquellos sujetos que fueran candidatos a recibirlo en base al conteo de CD19, tal como lo mencionan Klemens Budde, et al. o Dobri D, et al. así como también lo establecen las directrices de la Sociedad Americana de Aféresis (10, 12).

En cuanto a las complicaciones de la TPE, a diferencia de lo mencionado por Bragmlage, et al. o Basic-Jukic et al. quienes comentan que las más frecuentemente vistas en su población fueron la hipotensión arterial por el paso de la sangre al circuito extracorpóreo o debida a la disminución de la presión oncótica intravascular, hemorragia, especialmente cuando se empleó heparina, síntomas de hipocalcemia cuando se empleo citrato, arritmias, entumecimiento y parestesias en extremidades; en nuestros grupos de estudio las principales complicaciones fueron la hipotensión arterial, náuseas, fiebre y/o escalofríos, parestesias y dolor abdominal, sin embargo, cabe que la pena mencionar que estas se presentaron con poca frecuencia (18, 19).

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el número de sujetos sobre los que se realizó el análisis estadístico final fue bajo, debido a que muchos de ellos a pesar de cumplir con criterios diagnósticos de rechazo agudo mediado por anticuerpos, contaban con criterios de eliminación principalmente por no tener estudios de laboratorio completos y/o reporte oficial de la biopsia renal al momento de la revisión, no haber recibido terapia de recambio plasmático como parte del tratamiento y haber fallecido al momento de la revisión de expedientes clínicos. Por otro lado, al tratarse de un estudio de tipo transversal y retrospectivo, la información contenida en los expedientes clínicos no fue homogénea en todos los casos y fue

complicado lograr resultados comparables entre los dos grupos de tratamiento. De hecho, debido a esto, no fue posible establecer la disminución de los niveles de IgG sérica posterior a las terapias de recambio plasmático como lo estableció Carsten Hafer, et al. en su estudio publicado en el año 2016 o Petar K, et al. en el mismo año, así como determinar los valores de CD4 y CD8 tanto pre-TPE como post-TPE, ya que pocos sujetos contaban con esta información. El seguimiento tampoco fue homogéneo entre los sujetos (21, 22). Por tal motivo, se necesitan realizar más estudios al respecto, a una mayor escala y haciendo un análisis prospectivo con mayor tiempo de seguimiento.

23. CONCLUSIONES.

Ninguna de las dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga) fue más efectiva en la reducción de los niveles de creatinina sérica en los sujetos con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos al término del tratamiento. Así mismo, ninguna de las dos terapias de recambio plasmático (membrana vs centrifuga) fue efectiva en la reducción del P.R.A. de clase I, sin embargo, ambas terapias fueron igual de efectivas en la reducción del P.R.A de clase II existiendo diferencia significativa.

24. ANEXOS.

Anexo 1. Clasificación del rechazo agudo mediado por células T.

Grado	Criterios histológicos
Limítrofe	Focos de tubulitis ($t > 0$) + inflamación intersticial menor ($i 0-1$), o inflamación intersticial de moderada a severa ($i 2-3$) + tubulitis leve ($t 1$).
IA	Inflamación intersticial $> 25\%$ sin cicatrices corticales ($\geq i 2$) + tubulitis moderada ($t 2$).
IB	Inflamación intersticial $> 25\%$ sin cicatrices corticales ($\geq i 2$) + tubulitis severa ($t 3$).
IIA	Arteritis intimal de leve a moderada ($v 1$) \pm algún grado de inflamación intersticial o tubulitis (i/t).
IIB	Arteritis intimal severa ($v 2$) \pm algún grado de inflamación intersticial o tubulitis (i/t).
III	Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide ($v 3$) \pm algún grado de inflamación intersticial o tubulitis (i/t).

Anexo 2. Clasificación del rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Rechazo mediado por anticuerpos activo:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ Inflamación microvascular: Glomerulitis ($g > 0$) y/o capilaritis peritubular ($ptc > 0$). ○ Arteritis ($v > 0$). ○ Microangiopatía trombótica aguda sin otras causas aparentes. ○ Lesión tubular aguda sin otras causas aparentes. 2. Evidencia de anticuerpos en interacción con el endotelio (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ C4d lineal presente en los capilares peritubulares (C4d ≥ 2 por IF). ○ Al menos inflamación microvascular moderada ($g + ptc \geq 2$). 3. Evidencia serológica de ADES.

Rechazo mediado por anticuerpos crónico:

- 1. Evidencia histológica de lesión tisular crónica (≥ 1):**
 - Glomerulopatía del trasplante (cg >0).
 - Capilaritis peritubular severa con membrana basal multilaminada.
 - Fibrosis intimal arterial con o sin otras causas aparentes.
- 2. Evidencia de anticuerpos en interacción con el endotelio (≥ 1):**
 - C4d lineal en los capilares peritubulares (C4d ≥ 2 por IF).
 - Al menos inflamación microvascular moderada (g + ptc ≥ 2).
- 3. Evidencia serológica de ADES.**

-Se deben cumplir 3 criterios para el diagnóstico.

Anexo 3. Comparación entre las aféresis por separador de membrana y por sistema de centrifugación.

Tipo de terapia de recambio plasmático	Ventajas	Desventajas
Membrana	<ul style="list-style-type: none">▪ Equipos más pequeños y rápidos.▪ No necesita citrato.▪ Se puede usar para filtración en cascada.	<ul style="list-style-type: none">▪ Extracción de sustancias limitada por el coeficiente de cribado de la membrana.▪ Eficiencia reducida en el síndrome de hiperviscosidad y crioglobulinemia.▪ No se puede hacer citoaféresis.▪ Requiere flujos sanguíneos altos y acceso venoso central.▪ Requiere heparinización, lo que limita su uso en trastornos hemorrágicos.
Centrifuga	<ul style="list-style-type: none">▪ Se puede realizar citoaféresis.▪ No requiere heparina.▪ Eliminación más eficaz de todos los componentes del plasma.	<ul style="list-style-type: none">▪ Equipo grande y pesado.▪ Requiere anticoagulación con citrato.▪ Pérdida de plaquetas.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**
Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

Oficio: No. **96.230.1.3.2/356/2022**
Asunto: **Protocolo Aprobado**

Ciudad de México a 03 de marzo del 2022

Dr. José Horacio Cano Cervantes
Responsable del Proyecto
Servicio de Nefrología
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Efectividad de dos terapias de recambio plasmático en la reducción de la creatinina sérica y anticuerpos reactivos a un panel en pacientes postrasplantados renales con diagnóstico de rechazo humoral.**

El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **108.2022**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Nefrología** del residente: **Dr. Juan Carlos Ramírez Valdespino**. Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

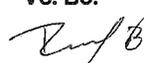
Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo.


Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación,
PMT/yfc

Av. Félix Cuevas No. 540 Edif. "D" 2º piso, Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez
Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 www.issste.gob.mx

