



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR BERNANDO SEPULVEDA”  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**“ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS  
CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 AI 2022”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A

**TESISTA: DR. FRANCISCO JOSÉ ORIHUELA ELOÍSA**

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI “DR BERNARDO SEPÚLVEDA”.

TELÉFONO: +52 222 550 2013

CORREO ELECTRÓNICO: [F\\_JOE@LIVE.COM](mailto:F_JOE@LIVE.COM)

MATRÍCULA IMSS: 97312005

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.

**DIRECTOR DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN, ASESOR  
PRINCIPAL**

DR. MARIO CRUZ ROMERO

PROFESOR ADJUNTO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DEL SEGURO SOCIAL

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPÚLVEDA".

TELÉFONO: 56276900 EXT 21539

CORREO ELECTRÓNICO: [DRCRUZNEFRO@GMAIL.COM](mailto:DRCRUZNEFRO@GMAIL.COM)

MATRÍCULA IMSS: 99336106

**CO-ASESOR CLÍNICO**

DRA.EVELIN REYES DIAZ

SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPÚLVEDA".

TELÉFONO:56276900 EXT 21539. MATRICULA: 99234363

CORREO ELECTRÓNICO:[EVELINREYESDIAZ1506@GMAIL.COM](mailto:EVELINREYESDIAZ1506@GMAIL.COM)

**TUTOR METODOLOGÍCO**

DR. JUAN CARLOS H HERNÁNDEZ RIVERA

CATEGORÍA CONTRACTUAL: NEFRÓLOGO, N 50 INVESTIGADOR  
ASOCIADO B.

ADSCRIPCIÓN: NIVEL CENTRAL. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA  
EN ENFERMEDADES NEFROLÓGICAS, HOSPITAL DE ESPECIALIDAD,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DIRECCIÓN: AV. CUAUHTÉMOC 330, COLONIA DOCTORES,  
DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC, CP 06720 CIUDAD DE MÉXICO, CDMX.

MATRICULA: 99345101

TELÉFONO: (55) 56276900 EXT. 21371CORREO

ELECTRÓNICO:[JUANCARLOSHHERNANDEZRIVERA@HOTMAIL.COM](mailto:JUANCARLOSHHERNANDEZRIVERA@HOTMAIL.COM)

**"ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS  
CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 AI 2022"**

**HOJA RECOLECCIÓN DE FIRMAS**

DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

DOCTORA  
FABIOLA PAZOS PEREZ  
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

---

DOCTOR  
MARIO CRUZ ROMERO  
TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

---

DOCTORA  
EVELIN REYES DIAZ  
CO TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL

## ACTA DE COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN APROBADO

No se anexa la carta comité local de investigación ya que el presidente del comité que es el director de la unidad del Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI fue ascendido en su puesto y aún no hay jefe a cargo para realizar las firmas de las actas.

### Recomendaciones y Comentarios ANÓNIMOS para el autor

Adecuadamente presentado. ACEPTADO

NÚMERO DE REGISTRO: F-2022-3601-239

## **DEDICATORIA**

Dedico con todo mi corazón mi tesis a mi madre, pues sin ella no lo había logrado. Tu bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien.

A mi padre que no se encuentra físicamente con nosotros, pero se que me cuida y me apoya todos los días. Ya que si el no habría logrado llegar hasta donde me encuentro en estos momentos

A mi familia en general, que siempre me han apoyado en todas mis decisiones.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer al Dr. Mario Cruz Romero el cual se ha caracterizado por ser un gran maestro durante mi formación en el curso de Nefrología y también un gran amigo para toda la vida.

A el Dr. Juan Carlos Hernández Rivera por todo el apoyo brindado durante la realización de esta tesis. A la Dra. Evelin Reyes Diaz por su asesoría, apoyo para lograr este trabajo.

A todo el servicio de Nefrología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por todas las facilidades brindadas y al servicio de la Unidad de Trasplante Renal por su apoyo.

Al Dr. Ulises Torres por su asesoría en la parte estadística y su valiosa colaboración, así como su amistad.

## INDICE

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Resumen	7
<b>2</b>	Marco teórico	11
<b>3</b>	Justificación	24
<b>4</b>	Planteamiento del problema	24
<b>5</b>	Pregunta de investigación	25
<b>6</b>	Hipótesis	27
<b>7</b>	Objetivos	27
<b>8</b>	Pacientes y métodos	27
<b>9</b>	Diseño del estudio	28
<b>10</b>	Criterios de selección	28
<b>11</b>	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	28
<b>12</b>	Definición de variables	29
<b>13</b>	Aspectos éticos	30
<b>14</b>	Resultados	35
<b>15</b>	Discusión	44
<b>16</b>	Conclusión	46
<b>17</b>	Bibliografía	47
<b>18</b>	Anexos	51

## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante renal (TR) es la terapia de reemplazo renal (TRR) de elección en pacientes que se encuentran en estadio terminal de la enfermedad renal crónica. La estimación del riesgo es una parte clave de la evaluación del candidato a trasplante. El rechazo mediado por anticuerpos ha sido reconocido como la principal causa de disfunción y pérdida del injerto después del trasplante de riñón. Los anticuerpos específicos del donante identificados antes del trasplante de riñón o llamados también ADES preformados, pueden causar rechazo temprano, como rechazo hiperagudo, rechazo agudo acelerado, rechazo agudo temprano mediado por anticuerpos y pérdida del injerto.

**Objetivo general:** Determinar la asociación anticuerpos donador específico asociados con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 2019 y 2022

**Material y métodos:** Se realizará estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, analítico, será obtenida la información de los expedientes clínicos a partir del 1ro de enero del año 2019 al 1 marzo de 2022 posteriormente se realizará el registro de los trasplantes renales realizados a partir del 1ro de enero del año 2019 al 1 marzo de 2022 y determinación de los niveles de ADES en el paciente y haber tenido rechazo desde el momento inmediato del trasplante y durante los siguientes 12 meses de seguimiento que cuenten con historia clínica completa y hojas de registro, pacientes con trasplante renal, realizado en el HE del CMN Siglo XXI.

**Análisis estadístico:** Se evaluará la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov- Smirnov para determinar la distribución de la variable y con ello el uso de estadística paramétrica o no paramétrica. Aquellas variables de carácter cuantitativo serán expresadas como media  $\pm$  desviación estándar o mediana con rangos intercuartílicos, según corresponda para distribución normal o libre distribución. Para las variables cualitativas se

representarán los datos como frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas de dos grupos, se compararán utilizando t de Student para muestras independientes o muestras dependientes. Se llevará a cabo el análisis por un modelo de regresión logística bivariada y multivariado, donde se ajustarán las variables para el desenlace de rechazo humoral con la presencia o no de ADE

**Consideraciones éticas:** De acuerdo al artículo 17 reglamento de ley general de salud en materia de investigación se clasifica como estudio con riesgo mínimo, se emplearán métodos de investigación documental utilizando expedientes clínicos. posterior a la aprobación del comité de investigación y de ética en investigación en salud de HECMN SXXI.

**Recursos humanos y materiales:** Investigador, asesores, computadora, expedientes clínicos físicos y electrónicos, hoja de recolección de datos.

**Factibilidad:** El estudio es factible ya que se cuenta con la información y la población necesaria para la recolección de los datos.

**Experiencia del grupo:** La recolección de datos de los pacientes la realizará el Dr. Francisco José Orihuela Eloísa. El Dr. Mario Cruz Romero guiará al alumno en la realización del protocolo, revisión de los pacientes, análisis de resultados y la redacción del texto final.

## **Resultados**

En los hallazgos del número de anticuerpos específicos y preformados en los pacientes que desarrollaron rechazo fueron Clase I 0.79, con Clase II fue de 1.25, de estos anticuerpos expresados los de Clase I representaron 18 (37.5%) distintas superficie antigénicas y las de clase II 30 (62.5%) por frecuencia el tipo A2 se expresó en 4 pacientes representando el 8.3%, fue el único más frecuente, en los de Clase II se expresaron DQ4 un total de 4(8.3%), DR8 3(6.25%), DR8 3 pacientes (6.25%), DQ7 3 pacientes (6.25%) el resto de superficies antigénicas fueron muy variables en total representaban 31 tipos distintos (64.5%).

## **Conclusiones**

La asociación de A2, DQ4, DQ7, DR4 y DR8, como los anticuerpos preformados mas frecuentes sin relación de estos directamente con el rechazo ya que no se expresaron como anticuerpos frecuentes en los pacientes con anticuerpos de Novo.

<b>1.DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	ORIHUELA ELOÍSA FRANCISCO JOSÉ 777 258 7679 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MÉDICINA NEFROLOGÍA 520230538 f_joe@live.com
<b>2.DATOS DE LOS TUTORES</b>	
TUTOR PRINCIPAL	DR. MARIO CRUZ ROMERO PROFESOR ADJUNTO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA INSTITUTO NACIONAL DEL SEGURO SOCIAL ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI “DR BERNARDO SEPÚLVEDA”. TELÉFONO: 56276900 EXT 21539 E-MAIL: DRCRUZNEFRO@GMAIL.COM
CO-TUTOR	DRA.EVELIN REYES DIAZ SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI TELÉFONO:56276900 EXT 21539. E-MAIL:EVELINREYESDIAZ1506@GMAIL.COM
<b>3.DATOS DE LA TESIS</b>	
TÍTULO	“ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 AI 2022”
NO. DE PAGINAS	53 P
AÑO	2022
NÚMERO DE REGISTRO	F-2022-3601-239

## MARCO TEÓRICO

El trasplante renal (TR) es la terapia de reemplazo renal (TRR) de elección en pacientes que se encuentran en estadio terminal de la enfermedad renal crónica.

Sin embargo, no todos los pacientes en estas condiciones se consideran candidatos para recibir un TR. La idoneidad suele estar determinada por los riesgos percibidos del trasplante en relación con los riesgos de no recibir un trasplante. La estimación del riesgo es una parte clave de la evaluación del candidato a trasplante.

Si se toma la decisión de proceder al trasplante, el considerar cómo minimizar los riesgos y maximizar las posibilidades de un resultado exitoso son aspectos principales del proceso de evaluación de candidatos.

Sin embargo, a pesar de todos los avances en el desarrollo de regímenes de inmunosupresión efectivos en el trasplante, el rechazo del injerto juega un papel cada vez más crítico en la disfunción del injerto y la eventual pérdida del mismo

Dentro de los aspectos mas importantes a estudiar en un protocolo de trasplante los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) juegan un papel vital para el pronóstico de sobrevida y riesgo de rechazo del aloinjerto teniendo en cuenta lo anterior el estudio de la inmunología del trasplante necesaria para poder comprender el origen y evolución de la patología aunada a un trasplante de aloinjerto renal. (1)

En el humano, los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de propias a extrañas, esta mediado por la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa tanto celular y humoral, la cual es de suma importancia para el TR. Se conoce a la respuesta inmunitaria innata como la primera línea de defensa del huésped frente a los microorganismos. Las células T o linfocitos T son los principales efectores de la inmunidad celular y su principal función es eliminar a los microorganismos intracelulares. Estás se dividen en dos subpoblaciones de linfocitos T, los T colaboradores o helper (CD4+, del inglés *cluster of differentiation*)

que a su vez se dividen en (TH1 y TH2 del inglés *helper cell*), y los T citolíticos o citotóxicos (CD8+). Este tipo celular reconoce a los pépticos antigénicos de los microorganismos intracelulares, cuando se expresan en la superficie de la célula huésped asociados a moléculas del MHC lo MHC II, de acuerdo a el Linfocito T efector, CD4+ o CD8+ respectivamente. Para que la respuesta celular se lleve a cabo, los linfocitos T inactivos necesitan transformarse en células efectoras por medio del reconocimiento de antígenos y para esto requiere de la presentación de antígenos, cuya función cumplen principalmente Macrófagos, Linfocitos B, Células dendríticas y células de Langherans.(1) El reconocimiento de los antígenos por los Linfocitos T se realiza en los órganos linfoides (ganglios linfáticos) Donde residen las células T inactivos en donde se transforman en células efectoras y entran en la circulación para ejercer su acción. La inmunidad humoral mediada por anticuerpos, se encuentran en la sangre circulando, pero son producidos por los linfocitos B o las células plasmáticas en los ganglios linfáticos. Una vez activados estos secretan citoquinas para estimular la proliferación y diferenciación del Linfocito. Estos mecanismos son importantes ya que son los principales mediadores del rechazo en el trasplante renal y parte fundamental para el tratamiento del mismo.

El elevado polimorfismo genético del CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas, y la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos es extremadamente baja. (1)

Los genes que codifican las proteínas que forman el sistema antigénico en el ser humano (antígeno leucocitario humano o HLA) se encuentran en el cromosoma 6. Los más relevantes codifican dos tipos de antígenos con distinta función biológica: de clase I (locus A, B y C) y los de clase II (locus DR, DP y DQ).

Los antígenos de clase I se expresan en casi todas las células nucleadas del organismo, los de clase II se limitan a las células presentadoras de antígenos: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. "Las moléculas de clase I se especializan en presentar los péptidos procesados a los linfocitos T CD8, mientras que las de clase II los presentan a los CD4." (2)

Cada gen del sistema HLA codifica para una proteína homogénea en ellas se intercalan algunas regiones variables y polimórficas las cuales se llaman epítomos y

se comportan como aloantígenos. Cada epítipo es específico de cada alelo sin embargo algunos alelos de distintos *loci* pueden compartir epítipos.

La sensibilización se define por la presencia de anticuerpos en la sangre del receptor frente a un panel de HLA seleccionados que representan a la población de donantes. (3)

Cada vez se reconoce más la contribución de los episodios de rechazo celular agudo y rechazo mediado por anticuerpos (AMR). Posteriormente, se reconoció ampliamente el impacto patológico de los anticuerpos específicos del donante (ADES; aloanticuerpos dirigidos específicamente contra los HLA antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donante) no solo en trasplantes de riñón sino también de corazón, hígado, páncreas, intestino y pulmón.

El rechazo mediado por anticuerpos ha sido reconocido como la principal causa de disfunción y pérdida del injerto después del trasplante de riñón. Los anticuerpos específicos del donante identificados antes del trasplante de riñón o llamados también ADES preformados, pueden causar rechazo temprano, como rechazo hiperagudo, rechazo agudo acelerado, rechazo agudo temprano mediado por anticuerpos y pérdida del injerto (4)

Hay varios fenotipos de rechazo mediado por anticuerpos a lo largo del curso posterior al trasplante que parecen estar determinados por la extensión, el momento y las diversas características de ADES durante la respuesta humoral, puede estar en relación

El rechazo hiperagudo ocurre inmediatamente después del trasplante. Está mediada por títulos elevados de anticuerpos antidonante preformados: anti-HLA, anti-ABO u otros anticuerpos no HLA (5-6). El rechazo hiperagudo da como resultado un rechazo vascular irreversible, trombosis intravascular y necrosis del injerto, y por lo general está indicada la nefrectomía del injerto. La prueba cruzada de rutina previa al trasplante y la verificación de la compatibilidad ABO deberían prevenir la mayoría de los rechazos hiperagudos. El rechazo agudo acelerado (o

rechazo hiperagudo tardío) puede ocurrir dentro de las 24 horas a varios días después del trasplante; representa una respuesta por células B de memoria y plasmáticas de una sensibilización previa (5). Incluso una prueba cruzada negativa antes del trasplante puede no prevenirlo, porque el título de ADES preformado puede ser demasiado bajo para ser detectado antes del trasplante, pero la alorespuesta de las células de memoria puede desencadenar un aumento del título de ADES después del trasplante.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos es más común que el rechazo hiperagudo y el rechazo agudo acelerado, y puede dividirse en subtipos tempranos y tardíos.

El rechazo agudo temprano mediado por anticuerpos ocurre antes después del trasplante debido al aumento del título de ADES preformado. El rechazo agudo tardío mediado por anticuerpos se desarrolla debido a la aparición de ADES de novo después del trasplante de riñón (5). El rechazo mediado por anticuerpos también puede desarrollarse en un injerto que ya sufre una función retrasada del injerto. Esto puede ser difícil de reconocer si el paciente permanece anúrico u oligúrico por lo que cualquier nuevo trasplante de riñón con una función retrasada del injerto debe tener un control seriado de ADES y biopsias de protocolo para detectar el rechazo encubierto y ser tratado adecuadamente.

El rechazo agudo temprano generalmente responde mejor al tratamiento, mientras que el rechazo agudo tardío puede no responder bien al tratamiento y se asocia con una función inferior del injerto y un peor resultado a largo plazo. Los anticuerpos específicos del donante desarrollados de novo después del trasplante se asocian con rechazo agudo tardío mediado por anticuerpo, rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía por trasplante. Sin embargo, en la literatura se han reportado los llamados anticuerpos específicos “benignos” (4) los cuales pueden no ser clínicamente relevantes, porque no están asociados con el rechazo mediado por anticuerpos o la falla del injerto (3)

El avance tecnológico que no lleva entender la patogenicidad de los anticuerpos donador específicos del donante puede ayudar a estratificar el riesgo inmunológico del paciente y predecir los fenotipos de rechazo mediado por anticuerpos. El Panel

reactivo de anticuerpos (PRA) estima la probabilidad de una prueba cruzada positiva con los posibles donantes

La sensibilización es causada por exposición previa a antígenos HLA, generalmente a través de trasplante de órganos, embarazo o transfusión de sangre (7) Particularmente relevante es la exposición de una mujer al HLA de su pareja durante el embarazo. Esto da como resultado una sensibilización directa contra la pareja, lo que podría convertir a la pareja o a su hijo (s) en un donante no candidato (7).

El ensayo Luminex puede caracterizar los anticuerpos HLA preformados en pacientes sensibilizados que esperan un trasplante. Los anticuerpos recurrentes o anticuerpos altamente expresados se consideran clínicamente significativos. La tecnología de detección de anticuerpos como la citometría de flujo basada en partículas multiplexadas (Luminex); permitiendo que las micro esferas de antígeno único se utilicen para caracterizar los ADES preformados antes del trasplante, así como cualquier desarrollo nuevo de ADES después del trasplante. (5)

Cuando se identifica un donante potencial, se realiza una prueba cruzada final con suero fresco del receptor y linfocitos del donante para descartar ADES preformados antes de la cirugía de trasplante. (8)

La presencia de ADES preformados o de novó se considera un biomarcador que predice malos resultados de trasplante renal. El desarrollo de ADES de novó después del trasplante de riñón se reportó hasta en el 13%-30% de los pacientes previamente no sensibilizados. (9-10)

Los principales factores de riesgo para desarrollar anticuerpos donadores específico de novó son (11):

1. alta incompatibilidad de HLA (especialmente incompatibilidad de DQ)
2. inmunosupresión inadecuada y falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor
3. inflamación del injerto renal (infección viral, rechazo celular o lesión por isquemia) lo que puede aumentar la inmunogenicidad del injerto

Los ADES de novó se dirigen predominantemente a las incompatibilidades CLASE II del HLA del donante y generalmente ocurren durante el primer año del trasplante de riñón, sin embargo, pueden aparecer en cualquier momento y reportarse varios años posterior al trasplante de riñón. (10)

Se han descrito diversos mecanismos que explican la patogénesis del rechazo debido a ADES en el rechazo del injerto renal. Las cuales se explican en 3 principales mecanismos:

- 1) La unión de ADES al antígeno expresado en las células endoteliales del aloinjerto puede activar la vía clásica del complemento (5); proceso patológico de los fenotipos de rechazo agudo mediado por anticuerpos. En ausencia de activación del complemento los ADES pueden causar daño al injerto a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- 2) Las células inmunitarias innatas (neutrófilos, macrófagos y las células NK, del inglés *Natural Killer*) pueden unirse a los fragmentos Fc de los ADES, posteriormente desencadenar la degranulación y liberar enzimas líticas, lo que provocará lesiones tisulares y muerte celular (12). Este proceso se propone como una patogenia en los fenotipos de rechazo subclínicos y crónicos mediados por anticuerpos. (13)
- 3) Otro mecanismo de lesión se debe a cuando ADES pueden causar lesiones en el injerto mediante la activación directa de la proliferación endotelial a través del aumento de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, la regulación positiva del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y el aumento de su unión a ligandos, así como otras vías de señalización para el reclutamiento celular. (6,14). Esta patogenia puede contribuir a la glomerulopatía y vasculopatía del trasplante que se caracterizan por engrosamiento de la capa íntima vascular e Invasión de células musculares lisas.

Los mecanismos independientes del complemento pueden explicar los fenotipos clínicos del rechazo mediado por anticuerpos con tinción negativa de C4d en los capilares peri tubulares.

Los ADES se dirigen a epítomos específicos en las regiones polimórficas de los antígenos HLA los cuales se ubican únicamente en la cadena polimórfica (15-16). Los antígenos HLA de CLASE II (DR, DQ y DP) normalmente están restringidos a las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, células B y macrófagos), pero pueden regularse al alza y expresarse después de agresiones inflamatorias, como lesión por isquemia-reperfusión, infección y rechazo (15,17). Cada antígeno de CLASE II consta de una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$ . Ambas cadenas son polimórficas. La cadena  $\beta$  de DQ es particularmente polimórfica y confiere complejidad clínica a los anticuerpos DQ (14).

Los ADES preformados en pacientes sensibilizados pueden ser de CLASE I, CLASE II o ambos, y pueden dirigirse a epítomos privados o públicos (18-19). El trasplante renal no debe realizarse si hay una prueba cruzada de células T positiva secundaria al anticuerpo Inmunoglobulina G (IgG) citotóxico principalmente subclases IgG1 o IgG3 que se une al complemento (20).

La mayoría de los ADES de novó después del trasplante renal son anticuerpos de CLASE II, especialmente DQ. Los ADES de novó de CLASE I generalmente se detectan de manera temprana después del trasplante y en la mayoría de las veces pertenecientes a subclases IgG1 e IgG3 y se asocian con rechazo agudo mediado por anticuerpos y pérdida temprana del injerto renal.(6,16). Los ADES de novó de CLASE II aparecen más tardíamente en el transcurso del tiempo pertenecientes principalmente a las subclases IgG2 o IgG4 que no se unen al complemento, son persistentes y se asocian con rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía del trasplante(21,22). El intentar eliminar agresivamente el ADES de CLASE II en especial el DQ, se asocia a fracaso y somete a los pacientes a inmunosupresión excesiva sin beneficio demostrado (19).

La fuerza o niveles de título de ADES generalmente se expresa como la intensidad de fluorescencia media mediante el ensayo de fase sólida Luminex. Los primeros estudios han demostrado la correlación clínica entre la intensidad de fluorescencia media y el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos. Los títulos altos de ADES se han correlacionado con la capacidad de unión del complemento y lesiones tisulares más graves (20,23).

Un título alto de ADES proporciona una cantidad suficiente de moléculas de IgG que pueden unirse a antígenos para formar complejos hexaméricos que activan el complemento de manera más efectiva (20,24).

Cabe mencionar que la correlación entre la fuerza de ADES y el resultado clínico no siempre se relacionan de manera proporcional. Los ADES con una intensidad de fluorescencia media similar no siempre activan la cascada del complemento. Pueden existir pacientes trasplantados los cuales presenten niveles elevados de ADES circulantes que no presentan rechazo o disfunción del injerto renal (6,15)

La capacidad de los ADES para unirse a las perlas puede no ser la misma que para unirse a los antígenos HLA de las células endoteliales. En la actualidad no hay estandarización o normalización de los ensayos de perlas en fase sólida. Los umbrales notificados para la intensidad de fluorescencia media clínicamente significativa varían ampliamente entre estudios, con reportes de valores desde 1000 hasta 10 000, según las especificidades del antígeno (6,15,20,25). Pueden ocurrir títulos falsos negativos o bajos en presencia de inhibidores o “efectos de prozona”, lo que afecta el análisis de niveles muy altos de ADES.

Tambur et al. (20) reportan que el “efecto prozona” era muy común (71 %) en pacientes con múltiples ADES, y la dilución en serie de los sueros antes del ensayo proporcionó una medida más precisa de la fuerza de ADES.

Las moléculas de IgG tiene varias subclases, IgG1,IgG2,IgG3 e IgG4, las cuales tienen habilidades para activar el complemento y reclutar células efectoras a través del receptor Fc. En el transcurso de la respuesta inmunitaria y la producción de anticuerpos existe un cambio secuencial de subclases de IgG, generalmente de IgG3 a IgG1 a IgG2 a IgG4(26)

Las IgG1 e IgG3 suelen ser subclases de unión al complemento. IgG1 es la subclase más abundante y refleja el nivel total de IgG, sin embargo, IgG3 tiene la mayor eficiencia de unión a C1q y activa la cascada del complemento, la IgG2 puede activar débilmente el complemento, la IgG4 no activa el complemento en absoluto, pero ambas pueden reclutar células efectoras a través del receptor Fc. IgG4 también se considera un biomarcador de alorrespuesta madura y se asocia con un estadio avanzado de rechazo. (6,25)

El ensayo basado en Luminex para ADES de unión al complemento ha mejorado la capacidad para predecir los fenotipos de rechazo mediados por anticuerpos (9). Diversos estudios a nivel internacional han demostrado que los ADES que no se unen a C1q a diferencia de lo que los ADES que se unen a C1q se asocian con un riesgo significativamente mayor de rechazo mediado por anticuerpos, lesión tisular grave y pérdida del injerto. (9,11,26,27). El estudio de Cohorte realizado por Loupy et al. (26) demostró que el ADES de unión a C1q detectado 1 año después del trasplante de riñón o durante el rechazo mediado por anticuerpos fue un factor independiente de pérdida del injerto y aumentó el riesgo de pérdida del injerto en de en 4,78 veces (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %], 2,69 a 8,49) En comparación con los pacientes con ADES que no se unen a C1q, los ADES que se unen a C1q se asociaron con una mayor incidencia de rechazo mediado por anticuerpos con lesiones de injerto más graves que incluyeron inflamación más extensa, microvasculitis, endarteritis, glomerulopatía por trasplante y depósitos de C4d(26). Guidicelli et al. compararon los efectos a largo plazo de los ADES que se unen a C1q frente a los que no se unen a C1q en la supervivencia de los injertos. Reportando como resultado que ambos están asociados con la pérdida del injerto, pero como hallazgo los ADES que se unen a C1q se asociaron con la pérdida del injerto que se produce rápidamente después de su aparición, y los ADES que no se unen a C1q provocaron la pérdida del injerto a largo plazo (11). Calp-Inal et al estudiaron los ADES de unión a C1q en 284 pacientes de forma prospectiva y 405 pacientes de forma retrospectiva.

Las incidencias de rechazo agudo mediado por anticuerpos fueron significativamente más altas en pacientes con ADES C1q positivo en 45 % en el grupo prospectivo (grupo 1) y 15 % en el grupo retrospectivo (grupo 2) en comparación con pacientes con ADES C1q negativo y pacientes que fueron ADES negativo (28). Las incidencias de rechazo crónico mediado por anticuerpos también fueron significativamente más altas en pacientes con ADES C1q positivo en los grupos 1 (36 %) y 2 (51 %) en comparación con pacientes con ADES C1q negativo (5 % y 25 %, respectivamente) y pacientes que eran ADES negativos (2% y 6%, respectivamente). (28). La supervivencia del injerto en el grupo 1 fue menor en pacientes con ADES C1q positivo (73 %) en comparación con pacientes con ADES C1q negativo (95 %) y pacientes con ADES negativo (94 %). La presencia de ADES de unión a C1q se asoció con fenotipos agudos y crónicos de rechazo mediado por anticuerpos en el estudio (28).

Yabú et al. Demostraron la prueba de ADES por nivel de IgG fue muy sensible para el depósito de C4d positivo pero los ADES de unión a C1q positiva fue más específica para la glomerulopatía del trasplante y la pérdida del injerto (28).

Por lo que se puede concluir que los ADES que se unen a C1q son más perjudiciales que los ADES que no se unen a C1q y que el ADES positivo que se une a C1q es un riesgo independiente de rechazo mediado por anticuerpos y pérdida del injerto más allá de la intensidad de fluorescencia media tradicional de ADES.

Además, se han reportado datos preliminares los cuales sugieren que la unión de ADES a C3d o C4d predice el rechazo mediado por anticuerpos como los descrito por Sicard et al, los cuales compararon los ensayos de ADES de unión a C1q y C3d en el momento del diagnóstico de rechazo. Descubrieron que la presencia de ADES de unión a C3d se asoció con un mayor riesgo de pérdida del injerto independientemente de la intensidad de fluorescencia media. El ADES que se une a C3d predijo mejor la pérdida del injerto que el ADES que se une a C1q (23). Por lo que recordando que C1q es el primer paso de la vía clásica y puede no ser necesariamente indicativo de la activación total de la cascada del complemento mientras que C3d se encuentra más abajo y es probable que indique una activación

completa del complemento. De igual manera se han realizando otros estudios donde se reportó que los ADES preformados capaces de unirse a C4d predecían el rechazo mediado por anticuerpos y la pérdida del injerto, aunque la prueba cruzada fue negativa antes del trasplante (7).

Por lo que se ha descrito que las patogenicidades de los ADES son dinámicas y varían según el perfil de la subclase de IgG. En el estudio realizado por Lefaucheur et al. estudiaron a 125 pacientes con ADES detectados en el primer año después del trasplante renal: 51 de ellos tenían rechazo agudo mediado por anticuerpos, 36 pacientes tenían rechazo subclínico mediado por anticuerpos y 38 estaban libres de rechazo mediado por anticuerpos. Los pacientes con rechazo mediado por anticuerpos tenían múltiples subclases de ADES IgG y anticuerpos específicos de donante dominantes inmunes (iADES) que se unen a C1q. Los pacientes sin rechazo mediado por anticuerpos no tenían iADES de unión a C1q ni iADES de IgG3 o IgG4. Se encontró que el rechazo agudo mediado por anticuerpos fue impulsado principalmente por IgG3 iADES (91 %), mientras que el rechazo subclínico mediado por anticuerpos fue impulsado por IgG4 iADES (76 %). IgG3 iADES se asoció con un tiempo más corto hasta el rechazo, mayor daño en la microcirculación y depósitos de C4d positivos, lo que indica la citotoxicidad dependiente del complemento. IgG4 iADES se asoció con una lesión posterior del injerto con aumento de la glomerulopatía del trasplante y fibrosis intersticial/atrofia tubular. Un análisis posterior indicó que los iADES de unión a IgG3 y C1q se asociaron fuerte e independientemente con la pérdida del injerto. (31)

Los ADES, preformados o de novó, se han convertido en un biomarcador bien establecido que predice el rechazo mediado por anticuerpos y la pérdida del injerto, así mismo pueden causar rechazo hiperagudo instantáneo y necrosis del injerto y también son responsables del rechazo agudo temprano mediado por anticuerpos después del trasplante. El desarrollo de ADES de novó en pacientes previamente no sensibilizados se asocia con rechazo agudo tardío mediado por anticuerpos, rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía por trasplante. Los

fenotipos clínicos del rechazo mediado por anticuerpos están determinados por las características complejas de los ADES, incluidas las clases de HLA, la especificidad, la fuerza, las subclases de IgG y la capacidad de unión al complemento. (30-31)

El trasplante de riñón con HLA incompatible se asocia con una alta incidencia de rechazo mediado por anticuerpos y una menor supervivencia del injerto. La práctica actual es reducir el ADES preformado a un nivel aceptable mediante varios protocolos de desensibilización antes de proceder con el trasplante.

Actualmente se propone que se integran los ensayos de unión del complemento y subclases de IgG en la evaluación de riesgos pretrasplante y se agrega la desaparición de la unión de C1q IgG3 ADES como un objetivo de los protocolos de desensibilización el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos y pérdida del injerto puede reducirse significativamente.

Posterior al trasplante renal los ADES de novo se detectan con frecuencia, incluso en receptores de trasplante estables Los ensayos de unión a C1q y de subclases de IgG pueden proporcionar herramientas no invasivas para identificar a las personas con alto riesgo de rechazo mediado por anticuerpos.

El tratamiento actual para el rechazo agudo mediado por anticuerpos y el rechazo agudo acelerado aún está por definirse sin embargo en la actualidad consiste en una combinación de varias modalidades; plasmaféresis o inmunoadsorción, Inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, bortezomib, globulina antitimocito y corticosteroides. La plasmaféresis o inmunoadsorción con proteína A elimina el ADES circulante, pero ninguno puede suprimir la producción de anticuerpos. El Rituximab agota tanto las células pre-B como las B maduras, lo que reduce la transformación de células plasmáticas a partir de células B. EL Bortezomib inhibe la proteasoma y activa la apoptosis de las células plasmáticas productoras de anticuerpos disminuyendo directamente la producción de ADES, finalmente la globulina antitimocito puede controlar la respuesta de las células B directamente al inducir la apoptosis de las células B e indirectamente al agotar las células T auxiliares. Los posibles mecanismos de las Ig intravenosas incluyen anticuerpos antiidiotípicos que neutralizan los ADES y moléculas inmunomoduladoras que

inhiben la unión o activación del complemento y suprimen la producción de ADES (30-31)

El rechazo subclínico mediado por anticuerpos se define como evidencia inmunohistológica de rechazo mediado por anticuerpos mediante biopsia de protocolo con función normal del injerto. El rechazo crónico mediado por anticuerpos se diagnostica mediante una combinación de los cambios crónicos típicos de la biopsia (dobles contornos glomerulares, capas múltiples de la membrana basal de los capilares peri tubulares, fibrosis intersticial/atrofia tubular y engrosamiento fibroso de la íntima en las arterias) y actividad humoral en curso (ADES positivo, anticuerpo no HLA o tinción C4d). El rechazo crónico suele ser irreversible y está causado predominantemente por ADES de CLASE II que tienden a ser persistentes y difíciles de tratar. Actualmente únicamente demostrando beneficio con el uso de Bortezomib y grandes dosis de inmunoglobulinas intravenosas que reducen el nivel de ADES de CLASE II con menos eficacia que el nivel de ADES de CLASE I; recordando que los intentos de eliminar agresivamente los ADES de CLASE II en especial DQ pueden poner al paciente en gran riesgo de sobre inmunodepresión. (30.-31)

Por ello el objetivo del trabajo es realizar la determinación de la asociación anticuerpos donador específico con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 2019 y 2022, ya que el conocimiento de las características de los ADES puede estratificar el riesgo inmunológico del paciente, distinguir los ADES dañinos de los ADES benignos y predecir los fenotipos de rechazo mediado por anticuerpos y con esto guiar la práctica clínica para mejorar los resultados del trasplante.

## JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el trasplante renal es la mejor opción como tratamiento ante la Enfermedad Renal Crónica. En la república mexicana se han reportado cifras de trasplante renal de al menos 3000 de manera anual, aunque la misma de manera decreciente ante la pandemia de Covid-19.

El instituto del seguro social (IMSS) de acuerdo a los reportes del CENATRA contribuye a mas del 50% del total de trasplantes que se realizan en el país.

Si bien el mismo se considera como la mejor opción de tratamiento frente a las demás terapias frente a diálisis peritoneal y hemodiálisis; el trasplante requiere de un seguimiento y uso de fármacos que prevengan el rechazo y la consecuente perdida del injerto renal y en consecuencia nuevamente llegar a la enfermedad renal crónica terminal. Es por tanto que un protocolo de trasplante renal llevado de manera adecuada y la vigilancia pos trasplante mejora de sobremanera la calidad de vida los pacientes integrándose nuevamente a sus actividades sociales y laborales diarias, prácticamente llevando un estilo de vida lo más apegado a una persona sana.

En la literatura internacional se han reportado que los ADES se correlacionan con el rechazo del injerto renal agudo y crónico, sin embargo, se han reportado pacientes especialmente vulnerables a presentar rechazo del injerto renal, principalmente aquellos de HLA clase II DQ debido a los epítomos dirigidos contra las cadenas poliméricas en especial la cadena  $\beta$ , por lo que la mayoría de los anticuerpos donador específico son de clase especialmente DQ.

Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado en la población mexicana la asociación de los anticuerpos donador específico con el rechazo en el trasplante renal y si concuerdan con los mismos datos reportados a nivel internacional. Por lo que se pretende realizar la búsqueda de pacientes con diagnóstico de rechazo agudo o crónico en el periodo de tiempo ya establecido, así como buscar ADES preformados contra HLA de clase I y clase II para determinar cuáles son los

principales *loci* afectados con la finalidad de mejorar el protocolo pre trasplante al detectar potenciales receptores con estas características que pueden llevar a la pérdida del injerto renal de manera abrupta o disminuir la sobrevida del injerto así como también dirigir y proponer tratamientos especializados que permitan disminuir el rechazo tanto agudo como crónico mediado por ADES en nuestra población para evitar la pérdida del injerto lo cual condicionaría regresar a un paciente a terapias de reemplazo renal, empeoramiento de la calidad de vida y limitar un segundo trasplante renal y en consecuencia disminuyendo la supervivencia de estos pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El trasplante renal en México como en todo el mundo es el único tratamiento definitivo para la enfermedad renal crónica, gracias al trasplante los pacientes con enfermedad renal terminal en terapias sustitutivas de la función renal pueden llevar una vida lo mas apegado a una persona que no padece enfermedad renal.

Sin embargo, para lograr un trasplante renal exitosos se debe seguir un protocolo que permita lograr la mayor supervivencia del injerto renal. Actualmente es de suma importancia los anticuerpos donadores especifico, ya que son los responsables en la gran mayoría de los casos de los rechazos tanto hiperagudos, agudos y crónicos y su tratamiento hasta el momento es complicado. Si bien en la literatura internacional se ha documentando que los anticuerpos donadores especifico mas comunes son los de clase II DQ, complicando su tratamiento y uso de inmunosupresión a dosis altas, sin embargo, hasta el momento no se ha documentado en la población Mexicana si existe la misma relación que a nivel internacional. Cabe mencionar que México es uno de los países donde se encuentra en mayor número de trasplantados vivos por lo que la detección temprana de estos anticuerpos donado especifico dirigidos a cualquier loci de las moléculas de HLA podría ayudar a dirigir el curso del trasplante y su tratamiento pertinente posterior al mismo, ya que depende al sitio a donde estén dirigidos los anticuerpos donador especifico HLA clase I o HLA clase II en especial este último en cualquier antígeno

DP,DQ,DR ya que desde un inicio podría ayudarnos al momento de realizar el protocolo pre trasplante para evitar el mayor número de rechazos dirigiendo la práctica clínica y realizar de una manera mas estrecha el seguimiento de los pacientes con anticuerpos donador especifico de alto riesgo de desarrollar rechazo ya sea agudo o crónica e iniciar el tratamiento de manera temprana para evitar la perdida de injerto.

De igual manera conocer los principales anticuerpos donador específicos mas predominantes en nuestra población no ayudaría a conocer si nuestros pacientes tienen alto riesgo de desarrollar rechazo del injerto debido a anticuerpos donador específicos de clase II que confieren mayor riesgo de pérdida del injerto renal y en consecuencia elevar la morbimortalidad de los pacientes trasplantados. Y debido a que el IMSS cuenta con la mayor población de pacientes trasplantados sería de gran beneficio conocer el principal anticuerpo donador especifico que es más frecuente en nuestro medio para poder ofrecer mayores supervivencia del injerto renal y evitar el rechazo mediado por estos anticuerpos.

Por lo que se realiza la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA CLINICA**

¿Cuál es la asociación de los anticuerpos donador especifico con el rechazo de injerto renal en el CMN SXXI en el periodo del 2019 al 2022?

## **HIPÓTESIS**

Hipótesis de trabajo:

Si los anticuerpos donantes específico tanto en clase I, como en clase II a títulos de inmunofluorescencia de más de 10,000 se han asociado con rechazo humoral en los pacientes de trasplante renal entonces, los pacientes en los que se les logre demostrar la presencia de dichos anticuerpos en estos valores o más mostraran un riesgo de más de 1 en relación con aquellos que no los tengan o estén a niveles menores.

Hipótesis de investigación:

- a) Hipótesis nula: No existe asociación de los anticuerpos donante específicos clase I con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- b) Hipótesis alternativa: Existe asociación de los anticuerpos donante específicos clase I con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación de los anticuerpos donador específico con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 2019 al 2022

Objetivos específicos:

1. Determinar la asociación de los anticuerpos donante específicos clase I con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI periodo del 2019 al 2022.
2. Determinar la asociación de los anticuerpos donante específicos clase II con el rechazo en el trasplante renal en el Centro Médico Nacional Siglo XXI periodo del 2019 al 2022.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio: Estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, analítico, será obtenida la información de los expedientes clínicos a partir del 1ro de enero del año 2019 al 1 marzo de 2022, en hojas especiales, con registro principal de los anticuerpos donante específico y como desenlace el rechazo humoral del trasplante renal

Universo de trabajo: Se realizará el registro de los trasplantes renales realizados a partir del 1ro de enero del año 2019 al 1 marzo de 2022

Características del lugar donde se realizará el estudio: Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Área de influencia: Delegación Sur de la Ciudad de México, Estado de México, Morelos, Guerrero, Chiapas, Querétaro.

Grupo de estudio: Todos los pacientes con trasplante renal a partir 1ro de enero del año 2019 al 1 marzo de 2022

Desenlaces primarios: Rechazo del injerto renal

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
  - Determinación de los niveles de ADE en el paciente
  - Haber tenido rechazo desde el momento inmediato del trasplante y durante los siguientes 12 meses de seguimiento
  - Que cuenten con historia clínica completa y hojas de registro
  - Pacientes con trasplante renal, realizado en el HE del CMN Siglo XXI.
- Criterios de exclusión:
  - Que su trasplante se haya realizado en otra institución
  - Con manejo como rechazo humoral, sin determinación de los ADE y/o biopsia renal
- Criterios de eliminación
  - Pacientes que hayan perdido derechohabiencia durante su seguimiento
  - Cambio de adscripción y pérdida de seguimiento

### Variables de Estudio:

- Variables dependientes: Rechazo humoral del injerto renal
- Variables independientes: HLA clase I, HLA clase II

### Tabla de variables:

<b>Variables dependientes</b>	<b>Unidades de Medición</b>	<b>Rango de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operativa</b>
<b>Rechazo humoral del injerto renal</b>	Si/no	Discontinua	Cualitativa	Disfunción de las alteraciones del trasplante renal por condiciones relacionadas con la inmunidad	Paciente que presentan la condición de falla del injerto por biopsia compatible con disfunción por anticuerpos
<b>Edad</b>	Años	Nominal	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta su muerte.	Número de años anotado en el expediente clínico.
<b>Género</b>	Femenino masculino	Nominal	cualitativa	Características en común que comparten algunos seres vivos.	Identificación de un paciente como hombre o mujer.
<b>Tiempo de trasplante renal</b>	Meses	Discreta	Cuantitativa	Temporalidad ocurrida desde e evento de cirugía de donador-receptor renal	Según lo descrito en el expediente clínico, tiempo desde que se realizó el trasplante hasta el diagnóstico dermatológico

<b>Inducción</b>	Timoglobulina Basiliximab	Nominal	Cualitativa	Tipo de fármaco para lograr la inmunosupresión en el trasplante	Según lo identificado en el expediente al momento de la inducción del trasplante renal
<b>ADE'S</b>	Si/no	Discontinua	Cualitativa	anticuerpos circulantes preformados presente en el sistema inmune del receptor que fueron el resultado de un evento de sensibilización previa al trasplante	Según lo identificado en el expediente de acuerdo a prueba de ADES presentes o no
<b>HLA</b>	HLA-A HLA-B HAL-C HLA-DR HLA-DQ HLA-DP	Nominal	Cualitativa	Prueba que evalúa proteínas llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), los cuales se encuentran en la superficie de casi toda célula en el cuerpo humano.	Proteínas HLA según la variabilidad identificada en cada paciente
<b>Trasplante Renal Previos</b>	Si/no	Nominal	Cualitativa	Trasplante renal previo en un paciente con trasplante renal actual	Trasplante renal previo renal indicado en el expediente clínico

#### Análisis estadístico:

*Estadística descriptiva:* Se evaluará la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov- Smirnov para determinar la distribución de la variable y con ello el uso de estadística paramétrica o no paramétrica. Aquellas variables de carácter cuantitativo serán expresadas como media  $\pm$  desviación estándar o mediana con rangos intercuartílicos, según corresponda para distribución normal o libre distribución. Para las variables cualitativas se representarán los datos como frecuencias y porcentajes.

*Estadística inferencial:* Para las variables cuantitativas de dos grupos, se compararán utilizando t de Student para muestras independientes o muestras dependientes. En el caso de observarse libre distribución, las variables cuantitativas se analizarán con U de Mann-Whitney o Wilcoxon según sean muestras relacionadas o no relacionadas. En el caso de variables cuantitativas dependiendo el caso, se utilizará la prueba de correlación de Pearson en caso de distribución normal o Correlación de Spearman en caso de libre distribución. En las variables cualitativas de 3 o más grupos, si la muestra es de distribución normal se utilizará prueba análisis de varianzas (ANOVA) de una vía con pruebas post-hoc según corresponda para mostrar diferencia entre los grupos y en caso de libre distribución la prueba de Kruskal-Wallis, así misma prueba de U-Mann-Whitney para la diferencia entre los grupos.

Se llevará a cabo el análisis por un modelo de regresión logística bivariada y multivariado, donde se ajustarán las variables para el desenlace de rechazo humoral con la presencia o no de ADE a títulos mayores de 10,000 en la inmunofluorescencia para el bivariado; en el modelo multivariado las variables a incluir serán: Rechazo humoral del injerto renal, edad, género, tiempo de trasplante renal, inducción, ADES, HLA, trasplante renal previos

Se considerará como significativo todo valor de  $p < 0.05$ , se empleará el paquete estadístico SPSS versión 25.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos adoptados por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia de junio de 1964 y enmendada por la 29a. Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón de octubre; 35a. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia de octubre de 1983; 41a. Asamblea Médica Mundial de Hong Kong de septiembre de 1989; 48a. Asamblea General Somerset West, Sudáfrica de octubre de 1996 y la 52a. Asamblea General de Edimburgo, Escocia de octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea

general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y Helsinki 2008 y de acuerdo a lo normado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en su artículo 17 y en el Instituto Mexicano del Seguro Social para investigación en seres humanos, se clasifica como una investigación sin riesgo al ser estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Este estudio no se realizará en población vulnerable como menores de edad, embarazadas o grupos subordinados.

Las contribuciones y beneficios del estudio es conocer la frecuencia de los anticuerpos donador específico asociados con el rechazo en el trasplante renal, este conocimiento servirá para pacientes futuros poder informarlos de este riesgo y que sirva de referencia para toma de decisiones como inmunosupresión a utilizar o vigilancia más estrecha; garantizando la confidencialidad de la información por medio de un identificador (ID) de cada paciente, donde la base con nombres y número de seguridad social estará a manos del investigador principal únicamente y será el responsable por ello, el resto de investigadores y para el análisis estadístico será por medio de dicho ID

Este estudio no requiere de carta de consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes, sin embargo, se realiza carta de exención de consentimiento informado

Este estudio no ofrece riesgo alguno a los participantes, ya que se es un análisis meramente descriptivo del comportamiento de la expresión de sus alelos y la relación con lo anticuerpos que se midieron previo al trasplante como parte integral de su protocolo, no se expone el paciente a estudio invasivo, el único evento de riesgo de la toma de muestra sanguínea mismo que para este evento no será

requerida, se realizo en el momento de ser convocado como potencial receptor renal o en su protocolo de trasplante con donador vivo, el beneficio imperante en el estudio es el poder encontrar algún factor de riesgo en la expresión innata de los alelos, que nos ayude a poder predecir un incremento de riesgo por la prevalencia de expresión de ciertos tipos de alelos, con los cuales buscamos prevenir en forma oportuna la presencia de rechazo en la evolución post trasplante. De lo anterior ya que en el mundo los reportes actuales mencionan que la expresión de los alelos tiene un comportamiento distinto entre poblaciones por lo que son aplicable los hallazgos de otros países en nuestra población de lo anterior es imperante hace un estudio en población mexicana que pueda clasificar los alelos mas frecuentes y sus posibles riesgos post trasplante como causantes de rechazo.

El método de selección de los participantes en este estudio es un margen de pacientes con trasplante de donador vivo o fallecido desde el año 2019. Los cuales en su evolución de este tiempo de seguimiento a la fecha han presentado algún episodio de rechazo, serán tomados como participantes en este estudio sin importar los factores de riesgo de inmunizaciones, así mismo se clasificara los anticuerpos preformados y de novó que parecen en el episodio de rechazo y se buscara la asociación por frecuencia de expresión en busca de algunas constantes mas frecuentes que podrían tener relación con los episodios de rechazo en la población mexicana.

Para asegurar la confidencialidad de cada individuo se utilizarán códigos especiales de identificación en lugar de utilizar el nombre y apellidos reales, el número de personas con acceso a información de este estudio es limitado. se utilizarán contraseñas personales para poder acceder a las bases de datos. Los registros de papel se mantienen en un lugar cerrado y protegido.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Humanos

- Dr. Francisco José Orihuela Eloísa

- Dr. Mario Cruz Romero
- Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Físicos:

- Se cuenta con computadora, programa estadístico y material de oficina

Financieros:

- El servicio de Nefrología del Centro Médico Nacional cuenta con el equipo necesario para la captura electrónica de la información y el personal entrenado para hacerlo. Por otra parte, la infraestructura disponible tanto en recursos técnicos como de personal con experiencia hace factible el estudio.

## **ASPECTO DE BIOSEGURIDAD**

Al ser estudio observacional no amerita

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 343 participantes con recepción de aloinjerto renal desde el año 2019 hasta 2021, en CMN Siglo XXI de los cuales se seleccionaron a todos los pacientes que desarrollaron en todo este tiempo de seguimiento rechazo del mismo, y se compararon las características de los receptores con este ultimo criterio con los que se obtuvieron las siguientes características basales.

Se observo que 228 (66.5%) fueron hombres y que 115 (33.5%) fueron mujeres con una media de edad de 35.6 años, el hemotipo mas frecuente fue para el tipo O con 266 pacientes 77.4%, hemotipo A (13.7%) 47 pacientes, hemotipo B 25 pacientes(7.5%), y hemotipo AB (1.4%) 5 pacientes, 192 pacientes se indujeron con Timoglobulina (55.9%) y 153 pacientes con Basiliximab (44.1%), de los pacientes sensibilizados con anticuerpos preformados fueron 221(62.8%) y de estos pacientes los PRA menor de 30 % 166 pacientes, Clase I menor de 30% fueron 148 pacientes (57.1%) y Clase II menor de 30% fueron 154 pacientes (84.6%), con PRA mayor de 30 % fueron 18 pacientes (39.1%) para Clase I y con PRA Clase II fueron 28 pacientes (60.8%).

Del total de pacientes se seleccionaron aquellos con diagnostico de rechazo de aloinjerto de los cuales fueron N=24 pacientes (6.9%de la muestra total) de estos pacientes que representan el total de la muestra con criterios de inclusión en este estudio en sus características se encuentran pacientes de sexo femenino de 7 (29.1%) y masculinos 17 (70.8%), la edad promedio fue de 32.6 años, la distribución por hemotipo A 7 pacientes (29.2%), hemotipo B,3 pacientes (12.5), hemotipo O 14 paciente (58.3) y hemotipo AB 0, los pacientes que presentaron rechazo se documentaron 4 pacientes con anticuerpos preformados Clase I (16.6%) y con anticuerpos preformados de clase II 17 pacientes (70.8%), de los pacientes que presentaron rechazo, y no se encontraban sensibilizados con anticuerpos preformados Clase I o II fueron 10 pacientes(41.6%), la expresion de anticerpos donador especifico (SA) PARA Clase I fueron 14 pacientes (58.4%) y Clase

II(83.3%, y el 100% de los pacientes expresaron SA, en el momento de diagnóstico de rechazo de aolo injerto.

El tipo de locus expresado en los pacintes con rechazo fueron 30 diferentes y de estos las reactividad de inmunofluorescencia, reportadas mayores de 10,000 fueron solo en 2 pacientes, Inmunofluorescencia mayores de 2500 4 pacientes y 27 pacientes presentaron diversos locus con menos de 2500 de reactividad de inmunofluorescencia,

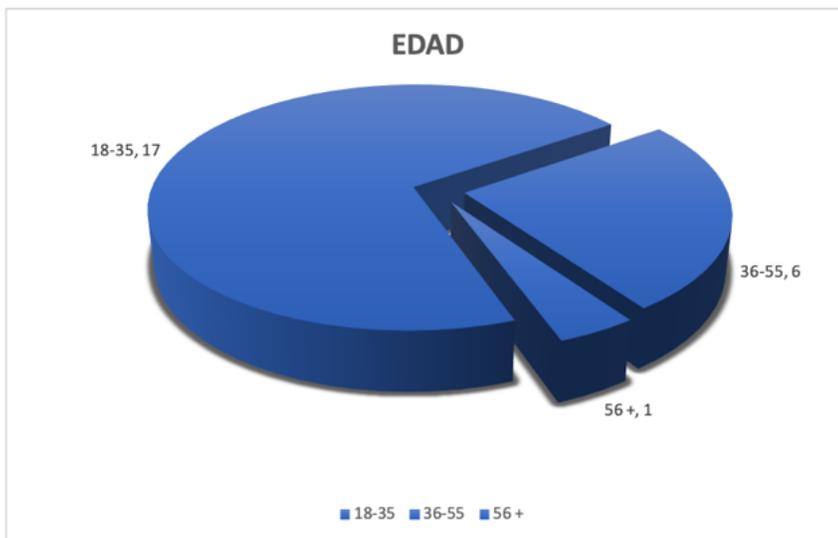
En los hallazgos de del numero de anticuerpos especificos y preformados en los pacientes que desarrollaron rechazo la media fue Clase I 0.79, con Clase II fue de 1.25, de estos anticuepos expresados los de Clase I representaron 18 (37.5%)tipos de locus y las de clase II 30 (62.5%) por frecuencia el tipo A2 se expreso en 4 pacientes representando el 8.3%, fue el unico mas frecuente, en los de Clase II se expresaron DQ4 un total de 4( 8.3%), DR8 3(6.25%), DR8 3 pacientes (6.25%), DQ7 3 pacientes (6.25%) el resto de locus fueron muy variables en total representaban 26 tipos distintos (83.8%).

Tabla 1. Características basales de la población trasplantada en el periodo del 2019 al 2022

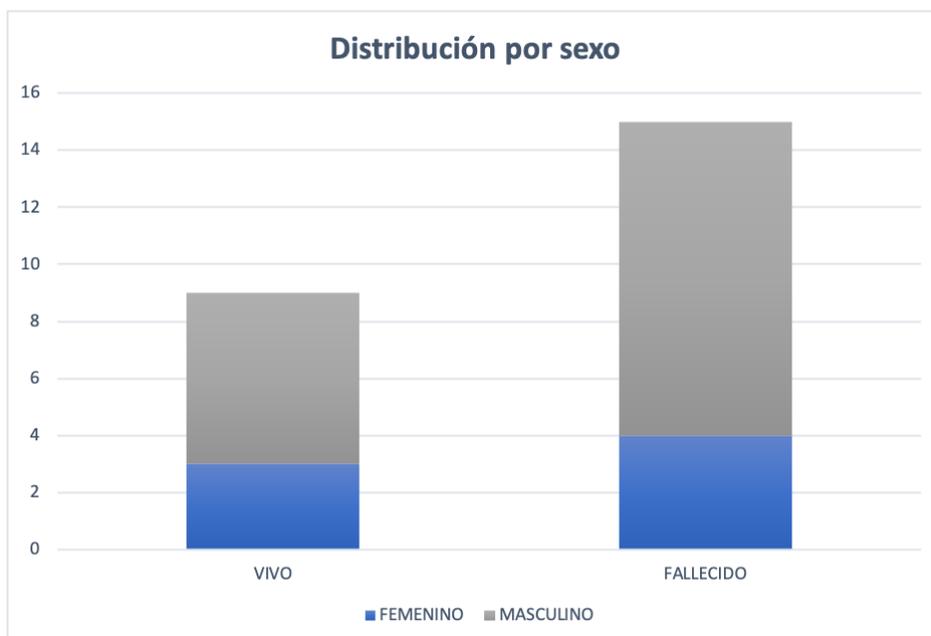
<b>TOTAL</b>	<b>N= 343</b>
<b>RECEPTORES</b>	
<b>SEXO FEMENINO</b>	228(66.5)
<b>SEXO MASCULINO</b>	115(33.5)
<b>EDAD</b>	35.6(9.62)
<b>HEMOTIPOS</b>	
<b>A</b>	47(13.7)
<b>B</b>	25(7.5)
<b>O</b>	266(77.4)
<b>AB</b>	5(1.4)
<b>INDUCCION</b>	
<b>TIMOGLOBIULINA</b>	192(55.9)
<b>BASILIXIMAB</b>	153(44.1)
<b>PACIENTES SENSIBILIZADOS</b>	221(62.8)
<b>CLASE I</b>	166 (75.1)
<b>CLASE II</b>	182(82.3)
<b>CLASE I Y II</b>	134(60.2)
<b>PRA MENOR DE 30%</b>	166
<b>CLASE I</b>	148(57.1)
<b>CLASE II</b>	154(84.6)
<b>PRA MAYOR DE 30%</b>	46
<b>CLASE I</b>	18(39.1)
<b>CLASE II</b>	28(60.8)

<b>SEXO FEMENINO</b>	7(29.1)
<b>SEXO MASCULINO</b>	17(70.8)
<b>EDAD</b>	32.6 (32.6)
<b>HEMOTIPO</b>	
<b>A</b>	7(29.2)
<b>B</b>	3(12.5)
<b>O</b>	14(58.3)
<b>AB</b>	0
<b>SENSIBILIZADOS</b>	
<b>CLASE I</b>	7(29.2)
<b>CLASE II</b>	11(45.3)
<b>NO SENSIBILIZADOS</b>	
<b>CLASE I</b>	17(83.3)
<b>CLASE II</b>	13(29.1)
<b>INDUCCIÓN</b>	
<b>TIMOGLOBULINA</b>	22(91.7)
<b>BASILIXIMAB</b>	2(8.3)
<b>NO SENSIBILIZADOS</b>	11(45.8)
<b>SA POST TRASAPLANTE</b>	24(100)
<b>CLASE I</b>	14(58.3)
<b>CLASE II</b>	20(83.3)
<b>TIPOS DE LOCUS EXPRESADOS</b>	30
<b>MFI MAYOR 10000</b>	2(6.6)
<b>MFI MAYOR DE 2500</b>	4(13.3)
<b>MFI MENORS DE 2500</b>	27(90)

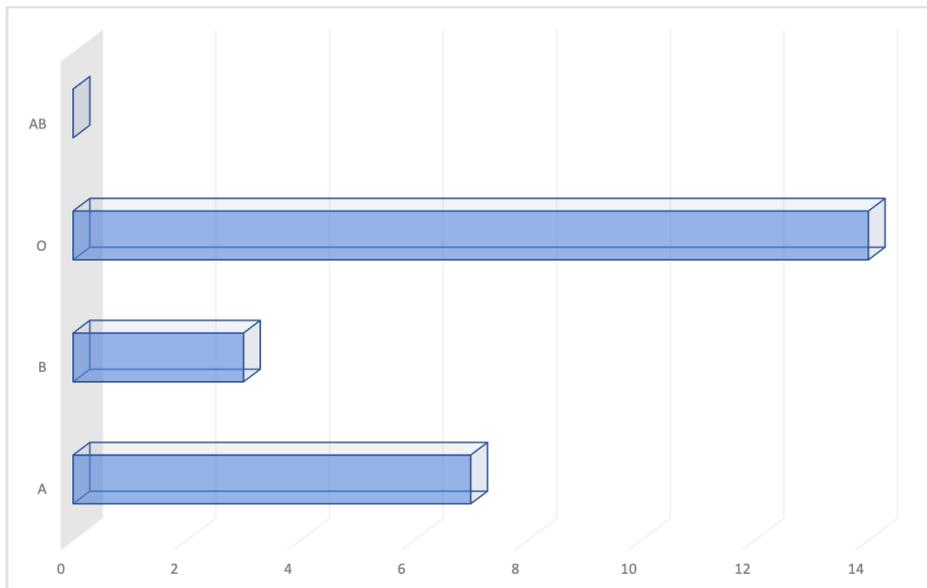
**Gráfica 1.** Del total de pacientes se seleccionaron aquellos con diagnóstico de rechazo de aloinjerto la edad promedio fue de 32.6 años. 17 pacientes en el rango de los 18 a 35 años, 6 pacientes en el rango de 36 a 55 años y un paciente con edad mayor a 56 años.



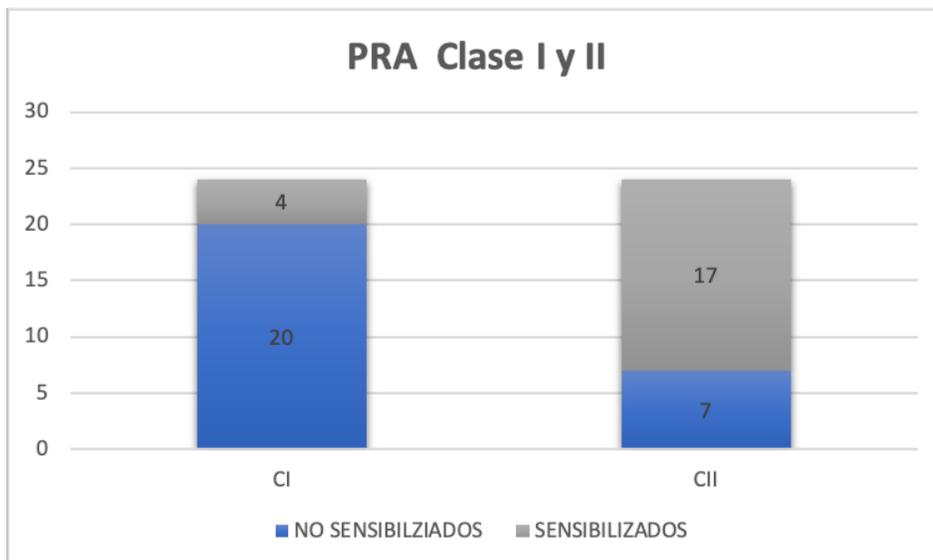
**Gráfica 2.** Del total de pacientes se seleccionaron aquellos con diagnóstico de rechazo de aloinjerto se encuentran pacientes de sexo femenino de 7 (29.1%) y masculinos 17 (70.8%)



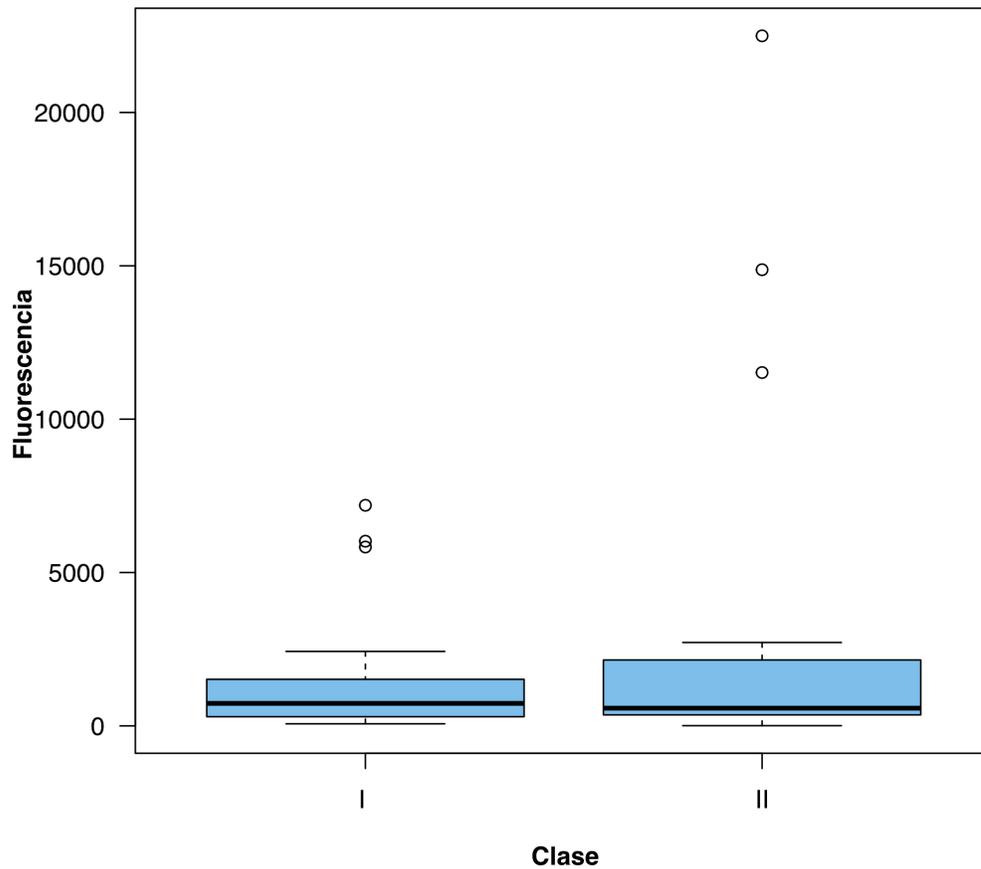
**Gráfica 3.** La distribución por hemotipo A 7 pacientes (29.2%), hemotipo B 3 pacientes (12.5), hemotipo O 14 paciente (58.3) y hemotipo AB 0



**Gráfica 4.** se documentaron 24 pacientes con anticuerpos preformados Clase I 4 pacientes (16.6%) y con anticuerpos preformados de clase II 17 pacientes (70.8%).

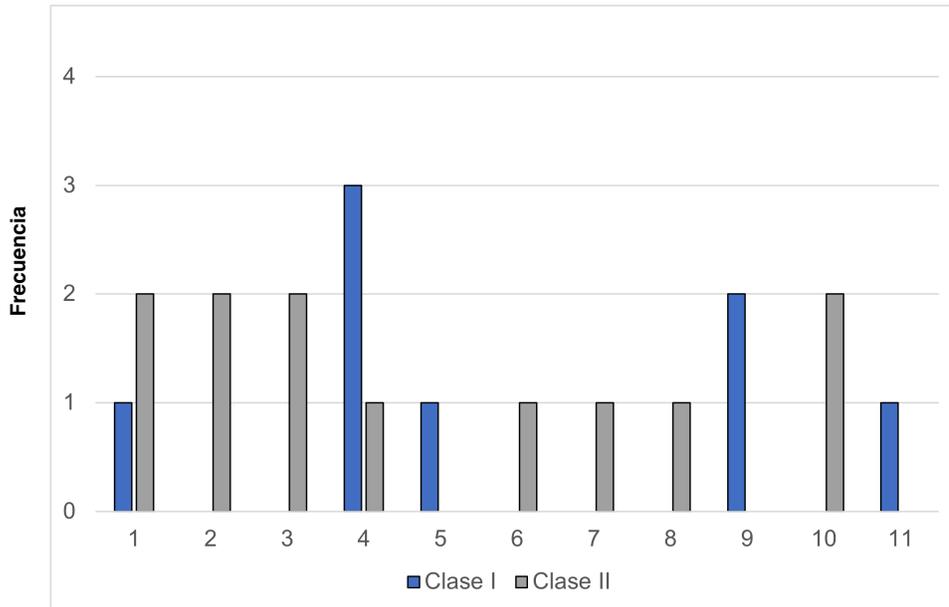


**Gráfica 5.** La distribución de inmunofluorescencia en esta gráfica de Box Plot, se muestra como la media se encuentra por debajo de 2500 agrupando la mayoría de los participantes y solo como 3 pacientes muestran mas de 10,000 sin denotar significancia estadística, por este tipo de distribución tan amplia. P= 0.50 OR 0.01(IC 95% 0.04, 0.006) .

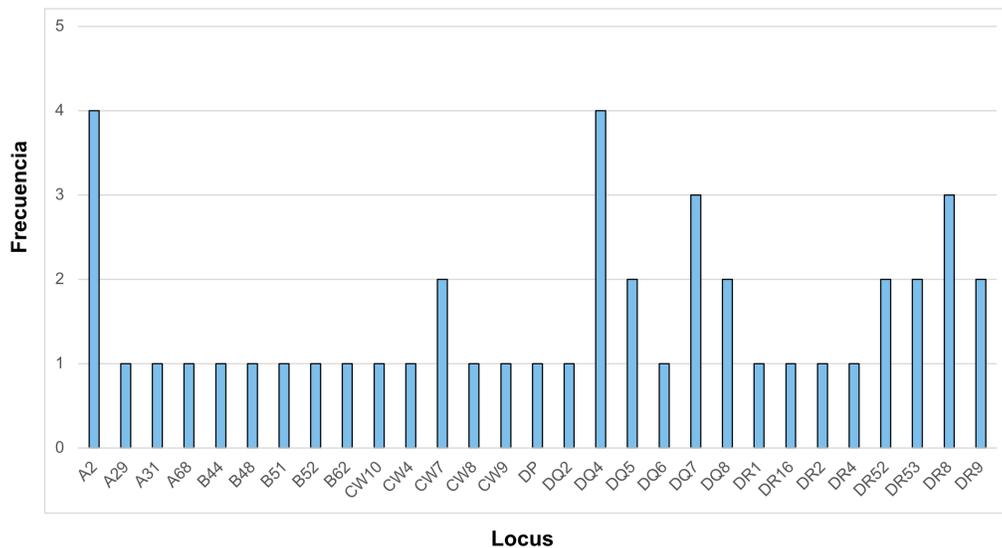


### Gráfica 6.

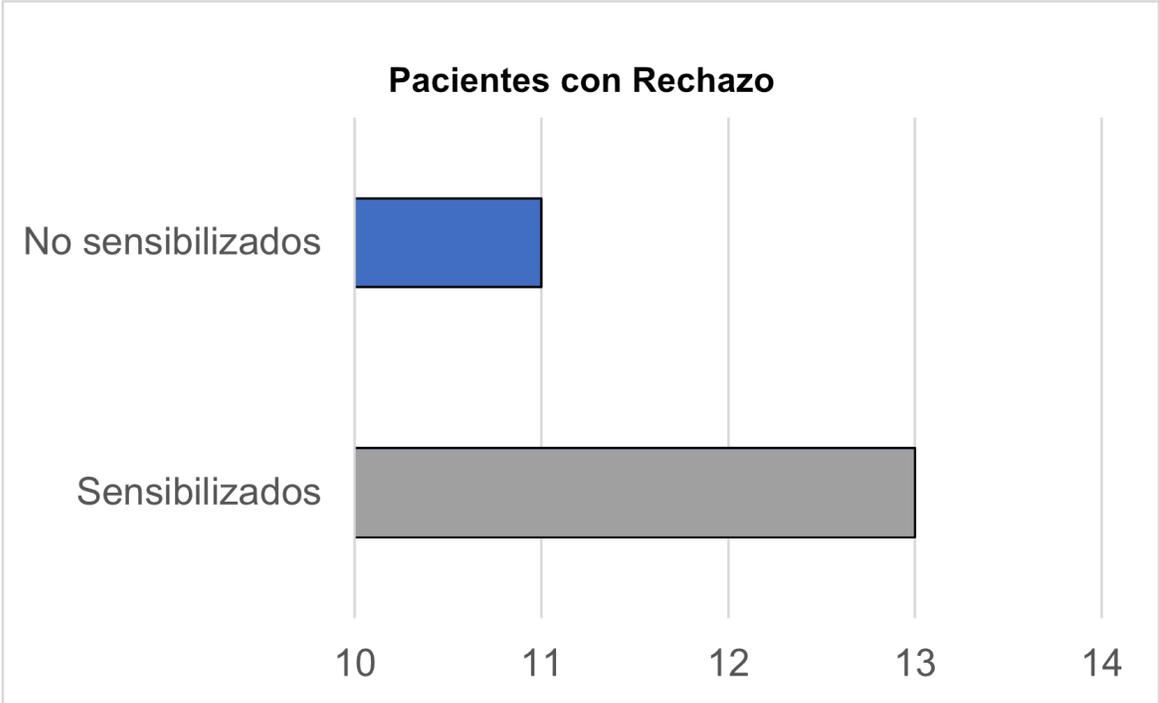
La grafica de barras muestra la frecuencia de Locus expresados en los pacientes sensibilizados post trasplante mediante Single Antigen (SA) y agrupándolos según el locus Clase I o clase II. Denotando la expresión más frecuente de PRA Clase II



Gráfica 7. La gráfica de barras muestra la presencia de los locus expresados por frecuencia en los 24 pacientes con diagnostico de rechazo en el seguimiento del estudio. Se expresan. Sin relación a tipo de PRA Clase I o Clase II.



**Gráfica 8.** La grafica de barras muestra la frecuencia de sensibilización de los 24 pacientes que presentaron expresión de PRA positivo pre – trasplante. Pacientes sensibilizados 13 y No sensibilizados 11 Pacientes.



## DISCUSIÓN

Al realizar el T-STUDENT test se encuentra que la distribución de reacción a inmunofluorescencia en relación con los anticuerpos de Clase I y de Clase II se encuentra con una agrupación de valores menores de 2500 y con esta cifra el desenlace fue rechazo en todos los pacientes y los pacientes que presentaron inmunofluorescencias mayores de 10,000 se encuentran solo en 3 locos en clase II mismo que cursan con el mismo desenlace que el resto de pacientes con inmunofluorescencia del corte en 2500, se estima así mismo que los Locus Clase I tienen una frecuencia menor de reactividad inmunofluorescencia que los de clase II pero el desenlace es el mismo que el otro grupo.

Se encuentra en esta forma la respuesta a la primera pregunta de investigación, ¿Cuál es la asociación de los ADE con el rechazo de injerto renal?

De la cual se puede concluir que tiene una distribución similar a la reportada en la bibliografía internacional.

Los anticuerpos clase I tienen reactividad a inmunofluorescencia más baja que los de clase II pero ambos con el mismo potencial de rechazo, pues estos no mostraron relación entre el grado de inmunofluorescencia con mayor de 10,000 o mayor de 2,500 con una  $P = 0.5044$  así mismo OR 0.01 (IC 95% 0.04, 0.006) en esta exposición no implica incremento en riesgo a tener mayor o menor índice de inmunofluorescencia por lo que el desenlace será el mismo en el transcurso del tiempo de seguimiento.

Sin embargo, en la literatura internacional se reporta presencia de ADES preformados o de novo se considera un biomarcador que predice malos resultados de trasplante renal. El desarrollo de ADES de novo después del trasplante de riñón se reportó hasta en el 13%-30% de los pacientes previamente no sensibilizados. (9-10). Lo cual concuerda con nuestros porcentajes realizados en este trabajo

Como observación secundaria en la correlación se observó un OR 1.09 (IC 95% 2.3, 0.51) en los pacientes que presentaron anticuerpos contra los que no

presentaban anticuerpos lo cual se traduce en un incremento del riesgo de rechazo en todos aquellos que presentaban anticuerpos sin importar si pertenecen a Clase I o Clase II, en un análisis por separado se encuentra que los anticuerpos mas frecuentes fueron los de tipo II sin importar que estuvieran sensibilizados o no previo al trasplante y se encuentra que el anticuerpos mas frecuente fue A2 y DQ4 mismo que solo se observo en los pacientes ya sensibilizados es decir: Estos permanecieron activos a pesar de la inducción en el trasplante, y en los pacientes que presentaron anticuerpos de novo no hay una relación directa con el tipo de anticuerpo, ya que estos (A2 y DQ4) no se expresaron como locus en los pacientes con anticuerpos de Novo.

Se ha reportado que la mayoría de los ADES de novo después del trasplante renal son anticuerpos de CLASE II (DQ) . Los ADES de novo de CLASE II aparecen tardíamente y se asocian con rechazo crónico mediado por anticuerpos y glomerulopatía del trasplante(21,22), reportándose en nuestro estudio A2 y DQ. Intentar eliminar agresivamente el ADES de CLASE II en especial el DQ, se asocia a fracaso y somete a los pacientes a inmunosupresión excesiva sin beneficio demostrado

## **CONCLUSIONES**

Lo observado es la prevalencia de A2, DQ4, DQ7, DR4 y DR8, como los anticuerpos preformados mas frecuentes sin relación de estos directamente con el rechazo ya que no se expresaron como anticuerpos frecuentes en los pacientes con anticuerpos de Novo.

Por lo anterior concluimos que el uso de el PRA sea positivo pre trasplante o se a negativo así mismo la expresión de Single Antigen previo a el trasplante no esta directamente relacionado con el rechazo a futuro así mismo quela reactividad de la inmunofluorescencia tampoco muestra una relación directa con el riesgo de rechazo, a pesar del grado de reactividad.

Dado lo anterior el PRA solo denotara mayor riesgo de continuar con los mismos anticuerpos ya expresados a pesar de la inducción, pero no directamente relación con el rechazo. Lo que amerita el uso de herramientas secundarias como la fijación de complemento C1q o C3 como fijador de complemento para denotar la capacidad de generar rechazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cellular and Molecular Immunology - 9780323479783 [Internet]. US Elsevier Health. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.us.elsevierhealth.com/cellular-and-molecular-immunology-9780323479783.html>
2. López-Hoyos M. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal.
3. Essential concept of transplant immunology for clinical practice - PMC [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879520/>
4. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *CJASN*. 6 de enero de 2018;13(1):182-92.
5. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. febrero de 2014;14(2):255-71.
6. Valenzuela NM, Reed EF. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non-HLA antibody binding and mechanisms of injury. *Methods Mol Biol*. 2013;1034:41-70.
7. Lawrence C, Willicombe M, Brookes PA, Santos-Nunez E, Bajaj R, Cook T, et al. Preformed complement-activating low-level donor-specific antibody predicts early antibody-mediated rejection in renal allografts. *Transplantation*. 27 de enero de 2013;95(2):341-6.
8. Ren Q, Paramesh A, Yau CL, Killackey M, Slakey D, Florman S, et al. Long-term outcome of highly sensitized African American patients transplanted with deceased donor kidneys. *Transpl Int*. marzo de 2011;24(3):259-65.
9. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leucocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. abril de 2017;30(4):347-59.
10. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA

antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* mayo de 2012;12(5):1157-67.

11. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thaunat O, Dubois V, et al. Non-Complement–Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol.* febrero de 2016;27(2):615-25.
12. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* agosto de 2010;10(8):1812-22.
13. Anthony RM, Nimmerjahn F. The role of differential IgG glycosylation in the interaction of antibodies with FcγRs in vivo. *Curr Opin Organ Transplant.* febrero de 2011;16(1):7-14.
14. Haarberg KMK, Tambur AR. Detection of donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Br Med Bull.* junio de 2014;110(1):23-34.
15. Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* agosto de 2015;66(2):337-47.
16. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation.* 27 de agosto de 2009;88(4):568-74.
17. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol.* julio de 2015;26(7):1721-31.
18. El-Awar N, Terasaki PI, Nguyen A, Sasaki N, Morales-Buenrostro LE, Saji H, et al. Epitopes of human leukocyte antigen class I antibodies found in sera of normal healthy males and cord blood. *Hum Immunol.* octubre de 2009;70(10):844-53.
19. Ma J, Patel A, Tinckam K. Donor-Specific Antibody Monitoring: Where Is the Beef? *Adv Chronic Kidney Dis.* septiembre de 2016;23(5):317-25.
20. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KMK, Cusick MF, Gordon RA, Leventhal JR, et al. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *Am J Transplant.* septiembre de 2015;15(9):2421-30.

21. Freitas MCS, Rebellato LM, Ozawa M, Nguyen A, Sasaki N, Everly M, et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes. *Transplantation*. 15 de mayo de 2013;95(9):1113-9.
22. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 15 de febrero de 2013;95(3):410-7.
23. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *JASN*. 1 de febrero de 2015;26(2):457-67.
24. Yell M, Muth BL, Kaufman DB, Djamali A, Ellis TM. C1q Binding Activity of De Novo Donor-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. junio de 2015;99(6):1151-5.
25. Lefaucheur C, Viglietti D, Mangiola M, Loupy A, Zeevi A. From Humoral Theory to Performant Risk Stratification in Kidney Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:5201098.
26. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2013;369(13):1215-26.
27. Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, et al. Acquisition of C3d-Binding Activity by De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Correlates With Graft Loss in Nonsensitized Pediatric Kidney Recipients. *Am J Transplant*. julio de 2016;16(7):2106-16.
28. Calp-Inal S, Ajaimy M, Melamed ML, Savchik C, Masiakos P, Colovai A, et al. The prevalence and clinical significance of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies early and late after kidney transplantation. *Kidney Int*. enero de 2016;89(1):209-16.
29. Yabu JM, Higgins JP, Chen G, Sequeira F, Busque S, Tyan DB. C1q-Fixing Human Leukocyte Antigen Antibodies Are Specific for Predicting Transplant

Glomerulopathy and Late Graft Failure After Kidney Transplantation. Transplantation. 15 de febrero de 2011;91(3):342-7.

30. Khovanova N, Daga S, Shaikhina T, Krishnan N, Jones J, Zehnder D, et al. Subclass analysis of donor HLA-specific IgG in antibody-incompatible renal transplantation reveals a significant association of IgG4 with rejection and graft failure. Transpl Int. diciembre de 2015;28(12):1405-15.
31. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. J Am Soc Nephrol. enero de 2016;27(1):293-304.

## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 AI 2022					
<b>NSS</b>					
<b>Número y</b>					
<b>Edad:</b>	Años				
<b>Género</b>	M	F			
<b>EDAD</b>					
<b>GENERO</b>					
<b>HLA</b>					
<b>ADE'S</b>					
<b>FECHA DE TRASPLANTE</b>					
<b>FECHA DE RECHAZO</b>					
<b>SEGUNDO TRASPLANTE</b>					
<b>GRUPO SANGUINEO</b>					

## Anexo 2 Consentimiento Informado



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Fecha: Ciudad de México, 30 de mayo del 2022

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 Al 2022" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Fecha de trasplante renal
- b) Fechas de rechazo trasplante renal
- c) HLA
- d) ADE's
- e) Edad
- f) Sexo

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "ASOCIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS DONADOR ESPECIFICO ASOCIADOS CON EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE RENAL EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL 2019 Al 2022" cuyo propósito es producto comprometido de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente  
Nombre: Mario Cruz Romero  
Categoría contractual: Base  
Investigador(a) Responsable:



### Anexo 3. Cronograma de Actividades

Meses	Enero a Junio 2022	Julio a Septiembre 2022	Septiembre a Octubre 2022	Noviembre-Diciembre 2022
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN				
REGISTRO EN SIRELCIS Y ASGINACIÓN DE FOLIO				
REVISIÓN DE CENSOS Y EXPEDIENTES EN EL PERIODO ESTABLECIDO				
LLENADO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
CAPTACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN EN BASE DE DATOS ELECTRÓNICA				
REALIZACIÓN DE CONCLUSIONES				
ESCRITURA DE TESIS				
PRESENTACION DE TESIS				