



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EFECTO DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON
DIAGNÓSTICO DE RECHAZO AGUDO MEDIADO POR
ANTICUERPOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. CLAUDIA BETHZABÉ LÓPEZ HERNÁNDEZ**

DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES
TUTOR DE TESIS

DRA. CITLALI FERNÁNDEZ VIVAR
MIEMBRO DEL COMITÉ TUTOR



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 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.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

Título de tesis:

“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES CON DIAGNÓSTICO DE RECHAZO AGUDO
MEDIADO POR ANTICUERPOS”

**Folio RPI * De Registro de Protocolo*
105.2023.**



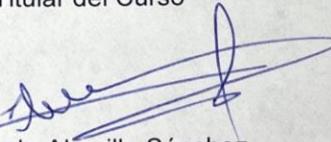
Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



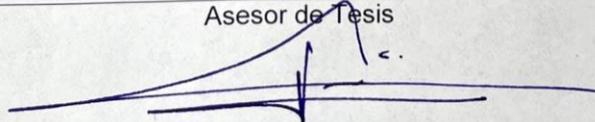
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza
Jefe de Servicio



Dr. Julio Manuel Flores Garnica
Encargado del Departamento de Nefrología
Profesor Titular del Curso



Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez
Profesor titular del curso de Nefrología avalado por la UNAM
Asesor de Tesis



Dr. José Horacio Cano Cervantes
Encargado de la División IV de Cirugía/ Médico adscrito al Servicio de
Nefrología

HOJA DE DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DEL
ESTADO DE GUJARATO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE POSGRADO
SERVICIOS ESCOLARES

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada

"Efecto del tratamiento de rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos".
y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.

2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.

3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor

José Itzacano Conzates

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesisista

Claudia Bethzabé López Hernández

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio

Julio Manuel Flores Gamica

Fecha de entrega de tesis

18 Julio 2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, C.P. 03229.

Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX

Teléfono: 52097901

www.issste.gob.mx



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Rufino López Aragón y Julita Rutilia Hernández Maldonado; a mis hermanos, Arturo Alfonso López Hernández, Ruth Gabriela López Hernández, Alma Daniela López Hernández y César Antonio López Hernández por su apoyo incondicional durante cada etapa de mi carrera y por ser mi motor para seguir adelante, a mi sobrina Lía Abigail López López por ser mi mayor inspiración y motivo para dar lo mejor de mí.

A mis maestros, en atención al Doctor José Horacio Cano Cervantes, que hicieron posible este proyecto y la culminación de mi especialidad, por sus enseñanzas, ejemplo y calidez humana que inspiran a nuevas generaciones.

A mis amigos que siempre han estado conmigo, quienes me brindaron apoyo y confianza para seguir adelante, sin ellos no habría logrado llegar a donde estoy, especialmente al Doctor Adrián Paniagua Montesinos.

Gracias.

DICTAMEN DE APROBACIÓN



GOBIERNO DE
MÉXICO



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/325/2023**
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 15 de marzo del 2023

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

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Efecto del tratamiento con Rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** 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: **105.2023**.

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Nefrología** el residente: **Dra. Claudia Bethzabé López Hernández** 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, Col. Del Valle. C.P. 03229,
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 www.issste.gob.mx



HOJA DE DATOS

1.- Datos del alumno	
Autor	
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Correo Electrónico Universidad: Especialidad: No de cuenta:	López Hernández Claudia Bethzabé 951 1871613 claublh.258@gmail.com Universidad Nacional Autónoma de México Nefrología 517232622
2.- Datos del Tutor	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre: Teléfono: Correo electrónico:	Cano Cervantes José Horacio Adscrito Al servicio De Nefrología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (55) 52005003 drcanocervantes@gmail.com
3.- Datos del Co-Tutor	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre: Teléfono: Correo electrónico:	Fernández Vivar Citlali Adscrito Al servicio De Nefrología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (55) 52005003 lali_fdez@hotmail.com
4.- Datos de La tesis	
Título: No. De páginas: Año: Número De registro:	"Efecto del tratamiento con Rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos" 44 páginas 2023 105.2023

Índice

Resumen	8
Abreviaturas:	9
Marco teórico.....	9
Planteamiento del problema.....	21
Pregunta de investigación	21
Justificación	22
Objetivos	22
Hipótesis.....	23
Material y métodos	23
Criterios de selección	24
Descripción de las variables:.....	24
Técnicas y procedimientos a emplear	28
Procesamiento y análisis estadístico.....	30
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra	30
Aspectos éticos	31
Recursos e infraestructura	31
Financiamiento	32
Cronograma de actividades.....	32
Resultados	33
Discusión.....	37
Conclusiones.....	39
Bibliografía	40

Resumen

El rechazo agudo humoral es una de las principales causas de disfunción de injerto renal. El objetivo principal del tratamiento es reducir el título de anticuerpos patógenos específicos del donante existentes. Dentro del arsenal terapéutico se han incluido glucocorticoides sistémicos como terapia inicial, recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa y rituximab como tratamiento dirigido anti-CD20. El rituximab se ha propuesto por expertos como parte del tratamiento para el rechazo agudo mediado por anticuerpos, sin embargo, no está bien establecida la decisión o la indicación de incluir en el tratamiento estándar, así como la respuesta al mismo ni su asociación con los eventos de infecciones oportunistas posterior al tratamiento por lo que se describirán y analizarán los efectos del tratamiento con rituximab como parte del tratamiento antirechazo en este Centro Médico Nacional.

Objetivo: Conocer el efecto del tratamiento con rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Material y métodos: Estudio analítico, longitudinal, retrolectivo y abierto donde se tomaron valores demográficos, resultados de laboratorios y reporte histológico de biopsias de injerto renal de pacientes con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos y se analizó el efecto de tratamiento estándar y rituximab y su relación con respuesta al tratamiento, eventos de infecciones oportunistas y sobrevida del injerto.

Resultados: Se analizaron expedientes de enero 2015 a diciembre 2022, cumplieron los criterios de inclusión 42 pacientes, se dividieron en 2 grupos dependiendo si el tratamiento administrado incluyó rituximab o no, obteniendo 36 pacientes para el grupo de estudio (tratamiento con rituximab) y 6 pacientes para el segundo grupo, (tratamiento sin rituximab).

Se reportaron 16 pacientes (44.44%) con respuesta al tratamiento en el grupo que incluyó rituximab y 2 pacientes (33.33%) en el grupo que no incluyó rituximab en el tratamiento con un valor de $p = 0.685$, 20 pacientes (55.56%) persistieron con rechazo en la biopsia en el primer grupo y 2 pacientes (33.33%) en el segundo grupo con un valor de $p = 0.400$, no significativo entre ambos grupos en ambas situaciones.

Discusión: En este estudio, la adición de rituximab al tratamiento estándar para rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales no mejoró los resultados a 3 meses comparado con el grupo que no recibió rituximab, sin embargo, debido al diseño del estudio, retrolectivo, no se tuvo influencia en la selección de pacientes sometidos a rituximab, siendo criterio de selección, el conteo de CD19, no completando el tamaño de la muestra necesario de pacientes no sometidos a rituximab para alcanzar el poder estadístico suficiente por lo que condicionó un sesgo de muestra.

Conclusiones: En este estudio, posterior a 3 meses del tratamiento, no se observaron diferencias significativas en el grupo que recibió rituximab como

tratamiento adicional al tratamiento estándar, no hubo diferencias en la disminución de MFI, de la inflamación en la biopsia de injerto de control o en la mejoría de la función del injerto, tampoco en la supervivencia del injerto, sin embargo, con una tendencia, en el grupo de rituximab, a la mayor disminución de la inflamación en la biopsia de control respecto a la inicial, aunque, estadísticamente no fue significativo. Se necesitan desarrollar estudios prospectivos y aleatorizados para valorar el beneficio del rituximab como parte del tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Abreviaturas:

ERC: Enfermedad renal crónica
RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos
ADES: Anticuerpos específicos del donante
dd-cfDNA: ADN derivado de donante de plasma
IHC: Inmunohistoquímica
IF: Inmunofluorescencia
IVIG: Inmunoglobulina intravenosa
PLEX: Plasmaféresis
BCR: Receptor de células B
MFI: Intensidad de fluorescencia media
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada
P.R.A.: Anticuerpos reactivos a un panel

Marco teórico

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un grave problema de salud pública en México y el mundo. Al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población (diabetes e hipertensión), su impacto en la salud pública se refleja en la alta demanda de recursos humanitarios, económicos y de infraestructura que su tratamiento requiere¹.

Este padecimiento tiene un impacto indirecto en la morbilidad y mortalidad global al aumentar el riesgo de padecer otras patologías importantes.

En 2017 se reportó una prevalencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México. Además, la ERC en México está teniendo un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias².

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección para la enfermedad renal en etapa terminal³. Un trasplante de riñón exitoso mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de mortalidad para la mayoría de los pacientes en comparación con la diálisis de mantenimiento⁴⁻⁶, sin embargo, los pacientes requieren un seguimiento estrecho después del trasplante, ya que están bajo regímenes inmunosupresores complejos que los hacen susceptibles a infecciones, neoplasias malignas y enfermedades

cardiovasculares. Además, los pacientes a menudo tienen múltiples comorbilidades debido a, o como causa de su enfermedad renal terminal subyacente.

Rechazo agudo de injerto renal

Dentro de las complicaciones más frecuentes y con mayor impacto en la supervivencia del injerto y del paciente, se encuentra el rechazo agudo del injerto renal.

El rechazo agudo del injerto renal se define como un deterioro agudo en la función del aloinjerto asociado con cambios patológicos específicos. Hay dos formas histológicas principales de rechazo agudo²⁴:

Rechazo agudo mediado por células T (celular), que se caracteriza por la infiltración linfocítica de los túbulos, el intersticio y, en algunos casos, la íntima arterial.

Rechazo activo (agudo) mediado por anticuerpos (RAMA), cuyo diagnóstico requiere evidencia morfológica de lesión tisular aguda, evidencia de aloanticuerpos circulantes específicos del donante y evidencia de interacción anticuerpo-célula endotelial (como depósito de C4d en el aloinjerto).

El rechazo celular y el rechazo humoral agudos pueden coexistir al mismo tiempo en el aloinjerto, lo que se clasifica como rechazo mixto²⁴.

El rechazo subclínico se define como la presencia de evidencia histológica de rechazo agudo en la biopsia sin una elevación en la concentración de creatinina sérica⁷⁻⁸. El rechazo subclínico se detecta mediante una biopsia de protocolo o vigilancia, que se obtiene en un momento preestablecido y basado en el protocolo después del trasplante o en la detección de anticuerpos específicos del donante (ADES) de novo en lugar de una indicación como disfunción del injerto⁹.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos o rechazo agudo humoral, es la principal causa de pérdida del injerto renal¹⁰. Es un hallazgo poco frecuente en biopsias renales realizadas durante los primeros meses después del trasplante, sin embargo, después de un año, es igualmente probable encontrar una biopsia normal o evidencia de RAMA y se vuelve cada vez más frecuente después de este tiempo. En una era en la que los injertos renales alcanzan una supervivencia al año mayor al 90%, el RAMA es una entidad que debe buscarse activamente y los medios para su diagnóstico deben estar fácilmente disponibles¹¹.

Entre los pacientes adultos que recibieron un aloinjerto entre 2005 y 2009, se reportó una incidencia de un episodio de rechazo durante los 5 años posteriores al trasplante renal de aproximadamente el 17% para los riñones de donantes vivos y del 20% para los donantes cadavéricos, al menos un episodio de rechazo agudo ocurrió en 50 a 60% de los receptores de aloinjertos renales en la década de 1980¹². La incidencia de rechazo agudo entre los pacientes de primer año después del trasplante disminuyó del 10% en 2009 a 2010 al 8% en 2016 a 2017, según lo informado por Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)¹. En general, la tasa de rechazo agudo en el primer año posterior al trasplante es de 1 a

2% más baja en los trasplantes de riñón de donantes vivos que en los de donantes fallecidos. Esta diferencia probablemente esté relacionada con una mejor compatibilidad en los trasplantes de donante vivo y un menor tiempo de isquemia fría.

La mayoría de los episodios de rechazo ocurren dentro de los primeros 6 meses después del trasplante, el rechazo después de los 12 meses generalmente se debe al incumplimiento o reducción demasiado agresiva de la inmunosupresión¹³.

La mayoría de los pacientes que tienen episodios de rechazo agudo son asintomáticos. Sin embargo, en ocasiones, los pacientes presentan fiebre, malestar general, oliguria y dolor y/o sensibilidad del injerto. Estas manifestaciones son poco frecuentes con los regímenes farmacológicos inmunosupresores modernos, en particular los inhibidores de la calcineurina, a menos que se suspenda por completo la inmunosupresión. Dado que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, el rechazo agudo solo se sugiere por un aumento en la creatinina sérica o proteinuria¹³.

El rechazo agudo del aloinjerto renal debe sospecharse entre todos los receptores de trasplante que presenten un aumento de la creatinina por encima de la línea de base habitual del paciente, y se confirma mediante biopsia del aloinjerto renal, sin embargo, entre los receptores de trasplantes, existen otras posibles causas de un aumento de la creatinina sérica que no requieren una biopsia para ser diagnosticadas y deben excluirse antes de realizarla.

El tratamiento óptimo de RAMA no está claro, y no ha habido grandes ensayos controlados aleatorios que comparen la seguridad y la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas. Las recomendaciones para el tratamiento de RAMA se basan principalmente en evidencia disponible de baja calidad y son en gran medida consistentes con las pautas de práctica clínica de KDIGO 2009³⁹ y el Consenso de expertos del grupo de trabajo de la Sociedad de Trasplantes de 2019³⁸.

Dentro de las estrategias más utilizadas y, en general, las que se consideran estándar de tratamiento para el rechazo agudo mediado por anticuerpos, se encuentran los esteroides en pulsos, el recambio plasmático o plasmaféresis (PLEX), inmunoglobulina intravenosa (IVIG) con o sin Rituximab³⁶.

Tanto el RAMA activo como crónico activo se asocian con malos resultados después del trasplante renal. Los pacientes con RAMA activo tienen un mayor riesgo de rechazo posterior, RAMA crónico activo y fracaso del injerto. Del mismo modo, aquellos con RAMA crónico activo tienen un mayor riesgo de falla del injerto y muerte del paciente, sin embargo, no todos los pacientes tienen malos resultados y muchos pacientes mantienen una función estable del injerto durante años después del tratamiento del episodio inicial de rechazo⁴¹.

Antecedentes

Se debe sospechar un rechazo agudo del aloinjerto renal en pacientes con uno o más de los siguientes²⁴:

Aumento en la creatinina sérica de $\geq 25\%$ desde el valor inicial o una creatinina sérica más alta de lo esperado (como en pacientes recientemente trasplantados), sin embargo, en pacientes que tienen un mayor riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (pacientes altamente sensibilizados, receptores de aloinjertos renales incompatibles con ABO, pacientes con anticuerpos específicos del donante y pacientes con inmunosupresión inadecuada), cualquier aumento de la creatinina sérica debe hacer sospechar la posibilidad de un rechazo agudo.

- Empeoramiento de la hipertensión.
- Proteinuria > 1 g/día.
- ADN derivado de donante de plasma (dd-cfDNA) $> 1\%$.

Los niveles plasmáticos de ADN derivado del donante (dd-cfDNA), que las células muertas del aloinjerto lesionado liberan en el torrente sanguíneo, pueden ser elevados ($> 1\%$) en pacientes con rechazo agudo¹⁴. En un estudio, los niveles plasmáticos de dd-cfDNA se midieron en 102 receptores de trasplante de riñón y se correlacionaron con el estado de rechazo del aloinjerto determinado por biopsia de aloinjerto renal¹⁵. El nivel de dd-cfDNA pudo diferenciar entre muestras de biopsia que mostraban cualquier forma de rechazo (rechazo mediado por células T o rechazo mediado por anticuerpos) y aquellas sin rechazo. Usando un límite de $1,0\%$, dd-cfDNA tuvo un valor predictivo positivo y negativo para el rechazo activo de 61 y 84% , respectivamente. Estos hallazgos sugieren que dd-cfDNA puede servir como un biomarcador no invasivo para el diagnóstico de rechazo de aloinjertos¹⁵.

El estándar para el diagnóstico de rechazo de injerto renal es una biopsia del injerto renal, que se utiliza para clasificar con precisión la gravedad del rechazo, diferenciar entre rechazo mediado por células T y mediado por anticuerpos, y determinar el grado de daño renal irreversible (fibrosis intersticial/atrofia tubular [IF/TA]). La biopsia del injerto renal también puede revelar otras causas de inflamación y lesión renal, incluida la enfermedad por citomegalovirus (CMV), nefropatía por BK (poliomavirus), nefritis intersticial, pielonefritis, enfermedad glomerular de novo o recurrente y enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante²⁴.

La clasificación de Banff introdujo un sistema numérico de clasificación para cada uno de los compartimentos renales: intersticio (i), túbulos (t), vasos (v) y glomérulos (g) como: 0-ausente, 1-leve, 2-moderado y 3-grave²⁴.

Banff en 2007 estableció que el rechazo agudo mediado por anticuerpos podía diagnosticarse una vez que se cumplían simultáneamente tres criterios (3): 1) evidencia morfológica de lesión tisular aguda, 2) una tinción positiva de C4d en los capilares peritubulares mediante inmunohistoquímica (IHC) o inmunofluorescencia (IF) y 3) anticuerpos circulantes anti-HLA específicos del donante (ADES). También se incluyó una categoría en la que tanto las lesiones activas como las crónicas están

presentes al mismo tiempo, el rechazo activo crónico mediado por anticuerpos, así como un sistema de puntuación detallado para los hallazgos histológicos¹⁶.

Esta definición relativamente estricta resultó en un infradiagnóstico problemático de rechazo mediado por anticuerpos, especialmente preocupante, dadas las implicaciones clínicas a largo plazo del daño del injerto mediado por anticuerpos¹⁶. Las revisiones posteriores permitieron excepciones a estos criterios iniciales, la más significativa ocurrió en 2013 después de que varios estudios sugirieron un fenotipo de rechazo mediado por anticuerpos que carece de tinción detectable de C4d¹⁷⁻¹⁹. Se ha documentado que entre las biopsias con glomerulopatía por trasplante, característica del daño crónico mediado por anticuerpos, se puede encontrar una tinción C4d positiva en el 50 % de las biopsias²⁰⁻²¹. Estos y otros estudios²² llevaron al grupo de Banff a señalar que la tinción de C4d es "de sensibilidad limitada debido a problemas metodológicos, pero también debido a fenómenos biológicos reales"²³ y a reconocer RAMA con C4d negativo.

La modificación en el 2013 de Banff²⁴ incluyó la mejora de los criterios diagnósticos para RAMA, dentro de los cuales se incluyó cualquier cantidad de arteritis en lugar de arteritis grave ($v > 0$ en lugar de $v = 3$), como evidencia de lesión tisular aguda; el segundo criterio anteriormente denominado positividad para C4d se modificó y cambió de nombre para enfatizar la importancia de la interacción anticuerpo-endotelio, se estableció un límite inferior para la tinción de C4d como positivo tanto para inmunohistoquímica como para inmunofluorescencia; se introdujo el concepto de inflamación microvascular moderada (MVI) definida como una puntuación de glomerulitis (g) sumada a la capilaritis peritubular (ptc) mayor o igual a 2 puntos. La presencia de positividad para C4d o MVI moderado se consideró suficiente para cumplir con el criterio de interacción anticuerpo-endotelio, lo que permitió realizar un diagnóstico de RAMA negativo para C4d con microscopía óptica²⁴.

La modificación de Banff del 2017²⁵ agregó que en presencia de MVI, la positividad de C4d debe considerarse como cumplimiento del criterio 3, independientemente de la presencia de anticuerpos dirigidos en el suero. La categoría de rechazo humoral agudo fue reetiquetado como agudo/activo para la versión de 2013 y luego como activo para la de 2017. Esta modificación aparentemente sutil tiene relevancia conceptual, ya que reconoce la importancia de la lesión tisular mediada por anticuerpos en curso en lugar de su momento de aparición. En un estudio retrospectivo²⁶ se encontró que se identificaron el doble de casos con la clasificación del Banff 2017 en comparación con la versión del 2007 y se mostró una mejor correlación entre el diagnóstico y la supervivencia del injerto. En otro estudio²⁷ se compararon las dos versiones del 2007 y 2017 de la clasificación de Banff para evaluar el desarrollo de RAMA como factor de riesgo para pérdida del injerto, independientemente de la cronicidad, el cual identificó la superioridad en la versión del 2017 en el reconocimiento de RAMA y predicción de pérdida del injerto. La introducción de MVI moderado como elemento de interacción anticuerpo-endotelio constituye una estrategia práctica y aplicable para diagnosticar casos de RAMA C4d negativos.

Las sesiones de riñón de Banff 2019 se centraron en revisar el impacto de los cambios en los criterios de diagnóstico para rechazo celular y humoral que se realizaron en la conferencia de Banff del 2017. Para RAMA, las discusiones se centraron en la posible simplificación de los criterios de diagnóstico, incluida la aclaración de la descripción de los componentes de actividad y cronicidad dentro de la categoría de RAMA crónico activo, lo que hace que el informe resultante sea más inteligible y útil para los médicos tratantes²⁸.

Desde la introducción de RAMA en la clasificación de Banff en 2003²⁹, los criterios para el diagnóstico de RAMA se han vuelto más complejos, con modificaciones importantes en 2013²⁴ y 2017²⁵ que han mejorado la sensibilidad diagnóstica y el valor predictivo para los resultados del injerto. Un problema residual importante, dentro de la clasificación, es que todavía subclasifica RAMA en activo o crónico activo y crónico inactivo, es decir, subtipos de glomerulopatía de trasplante sin MVI y con ADES actuales o históricos, en lugar de representar las diversas lesiones morfológicas y moleculares en diferentes puntos de tiempo posteriores al trasplante en la lesión tisular mediada por anticuerpos³⁰⁻³¹. En particular, la categoría de RAMA crónico activo abarca lesiones con actividad severa y cronicidad leve (g3 ptc3 cg1 ci0 ct0 C4d3), aquellos con actividad leve y cronicidad severa (g1 ptc1 cg3 ci3 ct3 C4d0), y casos intermedios, por lo tanto, un diagnóstico simple de RAMA crónico activo, brinda a los médicos tratantes información limitada sobre las opciones de tratamiento adecuadas. En el consenso realizado en el 2019 se realizó un cuestionario donde se les pidió que seleccionaran la redacción óptima del diagnóstico RAMA actual de Banff 2017 entre varias opciones que detallan la información de actividad y cronicidad, y cómo incorporar mejor las puntuaciones de lesiones de Banff relevantes en el informe final. La opción preferida por el 56% de los encuestados fue redactar la línea de diagnóstico de la siguiente manera: "RAMA activo (crónica) con actividad (leve, moderada, severa) y cronicidad (leve, moderada, severa)" e incluir las puntuaciones de lesiones de Banff en el texto de la línea de diagnóstico para el informe de biopsia o en una tabla, sin embargo, las definiciones y los umbrales óptimos para leve, moderado y grave aún deben validarse en estudios futuros y, como tal, queda a criterio individual de los médicos patólogos si adoptar dicha redacción en este momento o simplemente proporcionar las puntuaciones de lesiones de Banff.

Actualización de los criterios de clasificación de RAMA Banff 2019.

Rechazo activo mediado por anticuerpos: se deben cumplir los 3 criterios para el diagnóstico.

1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda que incluye 1 o más de los siguientes:

- Inflamación microvascular (g > 0 y/o ptc > 0), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de rechazo celular agudo, infiltrado limítrofe o infección, ptc \geq 1 solo no es suficiente y g debe ser \geq 1
- Arteritis intimal o transmural (v > 0)
- Microangiopatía trombótica aguda en ausencia de cualquier otra causa

- Lesión tubular aguda, en ausencia de cualquier otra causa aparente
2. Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos contra el endotelio vascular que incluye 1 o más de los siguientes:
- Tinción lineal de C4d en capilares peritubulares o vasos rectos medulares (C4d2 o C4d3 por inmunofluorescencia en cortes congelados, o C4d > 0 por inmunohistoquímica en cortes de parafina)
 - Inflamación microvascular al menos moderada ([g + ptc] ≥2) en la ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de rechazo celular agudo, infiltrado limítrofe o infección, ptc ≥ 2 por sí solo no es suficiente y g debe ser ≥ 1
 - Mayor expresión de transcritos/clasificadores de genes en el tejido de la biopsia fuertemente asociado con RAMA, si se valida exhaustivamente
3. Evidencia serológica de anticuerpos circulantes específicos del donante (ADES de HLA u otros antígenos). La tinción con C4d o la expresión de transcritos/clasificadores validados, como se indicó anteriormente en el criterio 2, pueden sustituir a los ADES, sin embargo, se recomienda realizar una prueba exhaustiva en búsqueda de ADES, incluida la prueba de anticuerpos no HLA si la prueba de anticuerpos HLA es negativa, siempre que se cumplan los criterios 1 y 2.

Para diagnosticar la RAMA crónico activo, las características morfológicas de la lesión tisular crónica están presentes además de los criterios 2 y 3 para la RAMA activa. Los signos de lesión tisular crónica incluyen glomerulopatía por trasplante (puntuación de glomerulitis crónica [cg] de Banff > 0), múltiples capas de la membrana basal de los capilares peritubulares en el microscopio electrónico o nueva fibrosis de la íntima arterial sin otra causa evidente.

El grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular son predictivos de fracaso del aloinjerto. Otras características histológicas asociadas con una supervivencia inferior del injerto son el rechazo celular, positividad para C4d y lesiones vasculares^{32, 33}.

Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos

El tratamiento del rechazo agudo se basa en un diagnóstico y clasificación precisos de la patología inmunológica. El tratamiento difiere entre el rechazo mediado por células T y el rechazo mediado por anticuerpos y la agresividad del tratamiento generalmente sigue la gravedad de las lesiones que se diagnostican identificadas por biopsia. El pronóstico del injerto después del rechazo agudo tratado también depende del tipo y la gravedad³⁴; sin embargo, cualquier episodio de rechazo agudo clínico no tratado finalmente resultará en una pérdida acelerada del injerto, por lo tanto, el reconocimiento y tratamiento oportuno del rechazo agudo son cruciales para la sobrevivencia del injerto³⁵.

Existen pocos ensayos aleatorizados que comparen los regímenes de tratamiento para el rechazo agudo mediado por anticuerpos, sin embargo, en los últimos años se han estudiado nuevas opciones terapéuticas. Los tratamientos del rechazo

agudo mediado por anticuerpos están dirigidos a eliminar las células B o células plasmáticas productoras de anticuerpos, eliminar anticuerpos dirigidos preformados y/o inhibir el daño del injerto subsiguiente mediado por complemento. Una revisión sistemática de Roberts y colaboradores³⁶ comparó 12 ensayos comparativos del tratamiento antirechazo agudo mediado por anticuerpos entre 1950 y 2011 de los cuales solo 5 fueron aleatorizados y 3 resúmenes, dichos ensayos tienen muestras pequeñas con heterogeneidad en sus características que incluyeron pacientes con lesiones tanto agudas como crónicas, por lo tanto, no hubo diferencias significativas en cuanto a las terapias desarrolladas en dichos estudios por lo que se consideró de baja calidad la evidencia que respalda las terapias de eliminación de anticuerpos (intercambio plasmático) y de muy baja calidad los demás tratamientos.

El objetivo principal del tratamiento de RAMA es reducir el título de anticuerpos donante específicos (ADES) existentes, medidos por medio de los anticuerpos reactivos a un panel (P.R.A.), y reducir su producción, para erradicar la población clonal de células B o células plasmáticas que es responsable de su producción y así prevenir la activación del complemento y reducir lesión endotelial además de preservar la función del injerto³⁷. Para la mayoría de los pacientes, esto implica el tratamiento con la combinación de glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa (IVIG), con la adición de plasmaféresis y/o rituximab en pacientes seleccionados, sin embargo, la eliminación completa de ADES comúnmente no ocurre y el intentarlo puede llevar a una sobreinmunosupresión que puede resultar en complicaciones generalmente infecciosas. En general, se tratan a todos los pacientes que tienen evidencia de RAMA en la biopsia y aquellos con RAMA C4d negativo con el mismo enfoque que se utiliza en pacientes con RAMA C4d positivo.

El tratamiento óptimo de RAMA no está claro, y no ha habido grandes ensayos controlados aleatorios que comparen la seguridad y la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas. Las recomendaciones para el tratamiento de RAMA se basan principalmente en evidencia disponible de baja calidad y son en gran medida consistentes con las pautas de práctica clínica de KDIGO 2009³⁹ y el Consenso de expertos del grupo de trabajo de la Sociedad de Trasplantes de 2019³⁸.

Dentro de las estrategias más utilizadas y, en general, las que se consideran estándar de tratamiento para el rechazo agudo mediado por anticuerpos, se encuentran los esteroides en pulsos, el recambio plasmático o plasmaféresis (PLEX), inmunoglobulina intravenosa (IVIG) con o sin rituximab^{36, 39-40}.

Para la mayoría de los pacientes a los que se les diagnostica RAMA dentro del primer año después del trasplante (aparición temprana), se sugiere una terapia inicial con la combinación de glucocorticoides, plasmaféresis e IVIG. Algunos expertos administran rituximab si el paciente es más joven (p. ej., <70 años), tiene una mejor función del injerto (p. ej., tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 20 ml/min/1,73 m² y puntajes de cronicidad más bajos en la biopsia [es decir, fibrosis intersticial + atrofia tubular + engrosamiento fibroso de la íntima + glomerulopatía del injerto <8]), y tiene evidencia de enfermedad grave (p. ej., ADES más altos, tinción difusa de C4d o inflamación microvascular más extensa [es decir, puntuación de glomerulitis + puntuación capilar peritubular ≥ 4] en la biopsia)⁴¹.

La justificación para utilizar PLEX e IVIG es combinar la eliminación de ADES circulantes con la inmunomodulación de la respuesta inmunitaria antiinjerto y, en particular, la modulación de la respuesta de las células B. En modelos experimentales, se ha demostrado que la IVIG inhibe las respuestas de las células B mediante la unión de la porción Fc de la Ig al fragmento Fc del receptor IgG2b en las células B, y la IVIG sialilada se une a CD22, lo que induce la apoptosis de las células B maduras, también funciona como un eliminador de complemento activado⁴². Si bien PLEX e IVIG han formado el pilar del tratamiento para RAMA activo agudo, la evidencia consiste en gran parte en series de casos y ensayos aleatorios mal controlados. Uno de los ensayos mejor diseñados reclutó solo a 10 pacientes (5 en cada brazo) y consistió en inmunoadsorción sin IVIG. Si bien todos los pacientes que recibieron inmunoadsorción respondieron al tratamiento, el ensayo se detuvo en el primer análisis intermedio debido a la pérdida del 80% del injerto en el brazo de control, lo que sugiere que la inmunoadsorción fue beneficiosa en este contexto⁴².

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que conduce al agotamiento de las células B⁴³.

El antígeno CD20 es una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, expresada en células B inmaduras y maduras. Se asocia con la conductancia del calcio transmembrana y la regulación de la proliferación y diferenciación celular⁴⁴. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 y puede reclutar funciones efectoras inmunitarias⁴⁵.

Una vez que el rituximab se une al antígeno CD20, afecta a las células B en al menos tres formas⁴⁶:

1. Activación de la cascada del complemento, lo que lleva a la citotoxicidad mediada por el complemento.
2. Reconocimiento de macrófagos, lo que lleva a la fagocitosis y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.
3. Interacción de células Natural Killers, que también conduce a citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Rituximab provoca una reducción de las células B en la sangre periférica entre 1 y 3 días después de la administración, y el agotamiento completo de las células B en la mayoría de los pacientes dentro de 1 a 6 semanas⁴⁷. No tiene efecto directo sobre las células plasmáticas (que no expresan el antígeno CD20).

La gran mayoría de los informes sobre el uso de rituximab en el tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos de injerto renal (además de una variedad de otros tratamientos que incluyen esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, alentuzumab) han sido puramente descriptivos, series de casos o informes de casos únicos. Solo ha habido un ensayo aleatorizado controlado llevado a cabo por Zarkhin y colaboradores⁴⁸ quienes aleatorizaron a 20 pacientes pediátricos con rechazo agudo comprobado por biopsia, todos recibieron tratamiento con esteroides y/o timoglobulina y se establecieron dos brazos, tratamiento con 4 dosis de rituximab vs ningún tratamiento adicional. Los pacientes

en el brazo de rituximab tuvieron rechazo más grave antes del tratamiento que los pacientes en el brazo de control, seis meses después del trasplante, los pacientes tratados con rituximab tuvieron puntuaciones de rechazo agudo significativamente más bajas desde el punto de vista estadístico que los pacientes del grupo control y tuvieron una mejor depuración de creatinina después del tratamiento. Este es un estudio pequeño, pero en comparación con la serie de casos, ofrece evidencia de que rituximab puede tener algún efecto en el tratamiento de RAMA como parte de un enfoque farmacológico amplio, ya sea en combinación con otros tratamientos o como tratamiento de último recurso después de que otras terapias hayan resultado ineficaces.

Rituximab conduce a una reducción de las células B dentro de los aloinjertos cuando se administra como terapia de inducción y también cuando se administra como tratamiento para el rechazo⁴⁹. Se ha descrito una asociación entre la mejora en la función del injerto y la reducción de las células B después del tratamiento con rituximab para el rechazo⁵⁰. A. Lehnhardt y colaboradores informaron sobre el desarrollo de rechazo tubulointerstitial y vascular dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante en un niño de 12 años tratado con ciclosporina, micofenolato, esteroides y basiliximab, a pesar de los pulsos de esteroides, el cambio a tacrolimus y timoglobulina, la creatinina sérica elevó de forma rápida con pérdida inminente del injerto y rechazo vascular celular C4d negativo en curso. Se logró mejoría importante de la función renal después de una dosis única de rituximab. Retrospectivamente, se pudieron demostrar agregados de células B nodulares CD20+ en las tres biopsias obtenidas antes de la dosis de rituximab y se resolvió concomitantemente con la mejoría de la función renal. Este caso demostró por primera vez la resolución de infiltrados nodulares de CD20+ poco después de rituximab, lo que indica una vía negativa C4d facilitada por células B. Una dosis única de rituximab puede revertir eficazmente incluso el rechazo refractario de larga duración.

En el ensayo RITUX ERAH, un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, se asignaron aleatoriamente a pacientes con RAMA, comprobado con biopsia, para recibir Rituximab (375 mg/m²) o placebo en el día 5. Todos los pacientes recibieron corticoesteroides, recambio plasmático e IVIG. El punto final primario fue una combinación de pérdida del injerto o ausencia de mejoría de la función renal en el día 12 de iniciada la terapia. Se incluyeron 38 pacientes, de los cuales, al año no se produjeron muertes, pero se produjo 1 pérdida del injerto en cada grupo. La frecuencia del punto final primario fue del 52.6% (10/19) y del 57.9% (11/19) en los grupos de rituximab y placebo, respectivamente (P = 0.744). La función renal mejoró en ambos grupos al día 12 sin diferencia en el nivel de creatinina sérica y proteinuria en 1, 3, 6 y 12 meses. La administración suplementaria de rituximab y el número total de tratamientos con IVIG y plasmaféresis no difirieron entre los 2 grupos. Ambos grupos mostraron características histológicas mejoradas de las puntuaciones de Banff al mes y a los 6 meses, sin diferencias significativas entre los grupos, pero con una tendencia a favor del grupo de rituximab. Ambos grupos mostraron una disminución de la intensidad de fluorescencia media de los ADEs al día 12, sin diferencia significativa

entre ellos, pero con tendencia a favor del grupo de rituximab a los 12 meses, como conclusiones, después de 1 año de seguimiento, no se observó ningún efecto adicional de rituximab en pacientes que recibieron esteroides, IVIG y PLEX para RAMA, sin embargo, este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente y es posible que se hayan pasado por alto diferencias importantes entre los grupos. Se necesitan ensayos complementarios con seguimiento a largo plazo⁵¹.

CD19 está involucrado de manera crítica en el establecimiento de umbrales de señalización de células B intrínsecos a través de la modulación de la señalización tanto dependiente como independiente del receptor de células B (BCR)⁵². Desempeña funciones en el desarrollo independiente de antígenos, así como en la activación de células B inducida por inmunoglobulinas, por lo tanto, CD19 es fundamental para que el cuerpo genere una respuesta inmunitaria óptima. CD19 funciona en conjunto con el BCR y otras moléculas de superficie para permitir el reclutamiento y la unión directa e indirecta de varias proteínas quinasas⁵³.

CD19 funciona como el componente de señalización dominante de un complejo multimolecular en la superficie de las células B maduras, junto con el receptor de complemento CD21 (CD2) y la proteína de membrana de tetraspanina CD81 (TAPA-1), así como CD225. El complejo CD19 funciona para disminuir el umbral para la señalización dependiente del receptor mediante la modulación de señales tanto intrínsecas como inducidas por el receptor⁵⁴. CD19 actúa como un co-receptor crítico para la transducción de señales BCR. Como la señalización de BCR requiere la activación de la proteína tirosina quinasa (PTK), CD19 recluta y amplifica la activación de las proteínas tirosina quinasas de la familia Src, como Lyn y Fyn⁵⁵.

CD19 y CD20 son los marcadores más utilizados para enumerar las células B en las aplicaciones clínicas de rutina de la citometría de flujo⁵⁶, por lo que CD19 se utiliza como subrogado de CD20 para cuantificar células B y dirigir tratamiento con Rituximab en diferentes entidades como nefropatía membranosa primaria, vasculitis ANCA y rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Se ha propuesto el análisis por citometría de flujo de los subgrupos de linfocitos B para predecir la respuesta clínica al rituximab^{57,58}. Diferentes artículos informaron que la depleción de células B inducida por rituximab podría ser un marcador pronóstico de recaídas de la enfermedad^{59,60}; sucesivamente, otros autores contrarrestaron que la depleción completa de células B periféricas después de rituximab no era predictiva de recaídas y respuesta al fármaco, sugiriendo otros biomarcadores. El agotamiento de las células B inducido por rituximab es heterogéneo en los diferentes trastornos autoinmunitarios y linfoproliferativos, lo que refleja los diferentes fenotipos y la heterogeneidad funcional de las poblaciones de células B humanas que desempeñan funciones patogénicas específicas en los trastornos inflamatorios y neoplásicos.

Las células preplasmáticas relacionadas con CD20 deben analizarse en pacientes tratados con anti-CD20. Los pacientes que tienen células preplasmáticas indetectables después de la terapia con rituximab sugieren que estas células pueden agotarse indirectamente⁶¹, viceversa, su presencia y persistencia en ausencia de células B vírgenes y de memoria en el torrente sanguíneo sugiere

actividad en otros sitios a pesar del tratamiento⁶². Las células preplasmáticas demuestran ser predictivas de la respuesta a la terapia y pueden ayudar a identificar a los pacientes que requieren una dosis más alta de rituximab o un protocolo de administración diferente.

Pronóstico

Los datos sobre la reversión de RAMA son limitados^{63,64}, en general, la supervivencia del injerto al año después del tratamiento de RAMA clínico y subclínico es de aproximadamente 80 y 95%, respectivamente⁶⁴. Se considera que los pacientes tienen una respuesta al tratamiento exitosa si cumplen con todos los siguientes parámetros después de los tres meses de tratamiento:

1. Disminución de la creatinina sérica dentro del 20 al 30% del nivel de referencia
2. Disminución de la proteinuria al nivel basal
3. Disminución de ADE inmunodominante en >50%
4. Resolución de cambios asociados con RAMA en la biopsia renal de control

Los pacientes con RAMA activo tienen un mayor riesgo de rechazo posterior, RAMA crónico activo y fracaso del injerto⁶⁵. Del mismo modo, aquellos con RAMA crónico activo tienen un mayor riesgo de falla del injerto y muerte del paciente⁶⁶, sin embargo, no todos los pacientes con RAMA tienen malos resultados y muchos pacientes mantienen una función estable del injerto durante años después del tratamiento del episodio inicial de rechazo. Se han identificado algunos factores de riesgo para la pérdida del injerto en pacientes con RAMA.

Algunas características histopatológicas en la biopsia renal en el momento del rechazo se asocian con peores resultados, por ejemplo, el rechazo agudo mediado por células T (celular) concurrente, es un factor de riesgo independiente para el fracaso del injerto en pacientes con RAMA⁶⁷. También existe una asociación clara e independiente entre la lesión microvascular y la tinción de C4d con malos resultados en RAMA activa o crónica⁶⁸. Del mismo modo, la glomerulopatía del trasplante y el grado de lesión crónica (medido semicuantitativamente mediante la suma de las puntuaciones de Banff crónicas intersticiales, tubulares, vasculares y glomerulares) se asocian con una peor supervivencia del injerto⁶⁹.

Ciertas características de los anticuerpos específicos del donante (ADES) se han asociado con malos resultados entre los pacientes con RAMA. La intensidad de ADES es una de ellas la cual se demostró en un estudio de 402 receptores de trasplante renal de donadores fallecidos donde el riesgo, tanto de RAMA como de pérdida del injerto, se correlacionó directamente con la intensidad máxima de ADES de HLA preexistentes, medida por la intensidad de fluorescencia media (MFI)⁷⁰. Los pacientes con ADES con MFI mayor a 6000 tenían un riesgo de 100 veces mayor de desarrollar RAMA en comparación con aquellos con un MFI de menor de 465. La supervivencia del injerto en pacientes con MFI mayor de 3000 fue menor que la de los pacientes con un MFI menor de 3000, sin embargo, en ausencia de rechazo comprobado por biopsia e inflamación aguda, los ADES pueden no estar asociados con un mayor riesgo de falla del injerto⁷¹.

La subclase de inmunoglobulina de ADES también puede predecir los resultados, aunque es posible que no todos los laboratorios clínicos proporcionen esta información. En un estudio de 125 pacientes con ADES detectados en el primer año posterior al trasplante, la inmunodominancia de inmunoglobulina G4 (IgG4) se asoció con lesiones posteriores, aumento de la glomerulopatía del injerto y fibrosis intersticial/atrofia tubular, por el contrario, IgG3 se asoció con un tiempo más corto hasta el rechazo, mayor daño microvascular, depósito capilar de C4d y falla del injerto. Estos hallazgos sugieren que las subclases de ADES inmunodominantes de IgG pueden identificar fenotipos distintos de lesión mediada por anticuerpos⁷².

El tipo de ADES (preexistente o de novo) también puede predecir peores resultados en pacientes con RAMA ya que se ha relacionado principalmente con la falta de adherencia a la medicación o inmunosupresión inadecuada y se han asociado con peores resultados en comparación con pacientes con ADES preexistentes.

Cada vez hay más evidencia que indica que una disminución de los ADES después del tratamiento se asocia con una mejor supervivencia del injerto⁷³, sin embargo, hay información limitada sobre la definición de una respuesta validada de disminución de ADES.

El grado de disfunción del injerto renal en el momento de la biopsia renal parece estar directamente asociado con malos resultados en pacientes con RAMA⁶⁹. Como ejemplo, en un análisis retrospectivo de 205 pacientes con RAMA comprobado por biopsia, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de <30 ml/min por 1,73 m² en el momento del diagnóstico y una proporción de proteína en orina a creatinina de $\geq 0,30$ g /g en el momento de la biopsia se identificaron como determinantes independientes de la pérdida del aloinjerto⁷⁴. En otro estudio de 91 pacientes con RAMA activo se encontró que los cambios en la TFGe después del diagnóstico podrían predecir el riesgo de falla posterior del injerto, una mejora extrapolada del 30% de la TFGe en los primeros 12 meses se asoció con una reducción del 10% en el fracaso del injerto⁷⁵.

Planteamiento del problema

El rechazo agudo humoral es una de las principales causas de disfunción de injerto renal, algunos riñones no recuperan la función, aún con terapia antirrechazo óptima, lo que condiciona un impacto negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo. El tratamiento óptimo de RAMA no está claro, y no ha habido grandes ensayos controlados aleatorizados que comparen la seguridad y la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas.

La poca, pero creciente evidencia sugiere que la prevención y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos requiere una combinación de estrategias para inhibir el desarrollo, la maduración y la actividad de las células B.

Dentro de las estrategias utilizadas, bien establecidas, se encuentran los glucocorticoides, recambios plasmáticos e infusión de inmunoglobulina intravenosa, sin embargo, son estrategias basadas en opiniones de expertos. En algunos grupos de estudio se ha establecido como tratamiento adicional al rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, cuyo objetivo es la depleción de las células B en pacientes

seleccionados, principalmente aquellos con datos de gravedad, tanto por histología como por niveles de ADEs, así como en pacientes jóvenes con mejor función del injerto, sin embargo, tampoco existe evidencia suficiente sobre el uso de rituximab en rechazo humoral de injerto renal, la mayoría son estudios descriptivos, series de casos o informes de casos únicos.

En el Servicio de Nefrología del Trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se ha utilizado el rituximab como parte del tratamiento antirechazo en población específica, sin embargo, no se ha evaluado la respuesta a dicho tratamiento ni la supervivencia del injerto por lo que se evaluará el efecto de este medicamento como parte del tratamiento de RAMA.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto del tratamiento con Rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos?

Justificación

El trasplante renal es una opción terapéutica para la enfermedad renal crónica que ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, están bajo regímenes inmunosupresores complejos que los hacen susceptibles a infecciones, neoplasias malignas y enfermedades cardiovasculares.

Dentro de las complicaciones más frecuentes y con mayor impacto en la supervivencia del injerto y del paciente, se encuentra el rechazo agudo del injerto renal. El rechazo agudo mediado por anticuerpos o rechazo agudo humoral, es la principal causa de pérdida del injerto renal por lo que, es importante identificarlo tempranamente mediante biopsias protocolarias y biopsias con indicación cuando se sospeche la presencia del RAMA para iniciar tratamiento oportunamente y evitar complicaciones posteriores como pérdidas del injerto renal.

Se han implementado estrategias terapéuticas dirigidas contra el RAMA, sin embargo, la evidencia científica no es concluyente en las estrategias de manejo para guiar el tratamiento y la respuesta. El objetivo del tratamiento, principalmente es la depleción de las células B, específicamente del tratamiento con rituximab, sin embargo, la evidencia del uso de este medicamento es muy pobre y tampoco se ha descrito una estrategia para guiar dicha terapia. En Nefrología del Trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se utiliza el rituximab como tratamiento adicional en situaciones especiales, principalmente en pacientes con conteo de CD19 mayor a 100 cel/mcl (conteo normal), por lo que en este estudio se buscarán describir los efectos de este tratamiento y se planteará identificar a los pacientes que se beneficien del mismo, así como reducir los costos de dicha terapia en quienes no se beneficien e identificar efectos secundarios del medicamento, principalmente infecciones asociadas.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el efecto del tratamiento con rituximab en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Objetivos específicos

Describir edad, sexo, bioquímicas y el tipo de tratamiento de los pacientes receptores de trasplante renal.

Identificar las características de los pacientes que se beneficien del tratamiento con rituximab.

Identificar la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento de rechazo agudo humoral con rituximab.

Identificar los datos histológicos de gravedad del rechazo y establecer una asociación con la respuesta al tratamiento con rituximab.

Comparar las características de los pacientes con respuesta versus sin respuesta al tratamiento con rituximab.

Identificar los eventos infecciosos (virales o bacterianos) relacionados con la administración de rituximab.

Identificar si existe correlación entre el uso de rituximab y la pérdida del injerto renal.

Establecer una asociación de niveles séricos de CD19 antes de la administración de rituximab con la respuesta al tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos en receptores de trasplante renal.

Hipótesis

El efecto del rituximab mejora el patrón histológico y la función del injerto sin aumentar el riesgo de infecciones posteriores al tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Material y métodos

Diseño de estudio:

Por el control de la maniobra por el investigador: Analítico

Por la obtención de la información: Retrolectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal

Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: Abierto

Universo de trabajo:

Pacientes con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a trasplante renal de donador vivo o cadavérico en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de enero del 2015 a diciembre del 2022.

Lugar de realización de estudio:

Se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Población blanco:

Pacientes con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a trasplante renal de donador vivo o cadavérico con diagnóstico, mediante biopsia de injerto, de rechazo agudo humoral en el servicio de Nefrología del Trasplante en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de enero del 2015 a diciembre del 2022.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedad renal crónica que hayan sido sometidos a trasplante renal de donador vivo o cadavérico.
- Paciente que se encuentren captados por el servicio de Unidad de Trasplantes.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de rechazo agudo humoral mediante biopsia de injerto renal.
- Pacientes que recibieron tratamiento antirechazo estándar con y sin rituximab.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin medición de CD19.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con diagnóstico de hepatitis.
- Pacientes con rechazo de injerto mixto o celular.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con una sola consulta o sin seguimiento en este centro hospitalario.

Descripción de las variables:

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Referido por interrogatorio.	Cualitativa Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Edad	Edad al diagnóstico de RAMA	Cuantitativa discreta	Años
Tipo trasplante	Depende de la procedencia del injerto	Cualitativa nominal	1: Vivo 2: Cadavérico
Riesgo inmunológico (P.R.A)	Porcentaje de anticuerpos anti HLA del receptor	Cuantitativa continua	Porcentaje

P.R.A. Clase I % inicial	Porcentaje de anticuerpos anti HLA clase I del receptor previo al trasplante	Cuantitativa continua	Porcentaje
P.R.A. Clase II % inicial	Porcentaje de anticuerpos anti HLA clase II del receptor previo al trasplante	Cuantitativa continua	Porcentaje
P.R.A. Clase I % posterior al tratamiento	Porcentaje de anticuerpos anti HLA clase I del receptor posterior al trasplante	Cuantitativa continua	Porcentaje
P.R.A. Clase II % posterior al tratamiento	Porcentaje de anticuerpos anti HLA clase II del receptor posterior al trasplante	Cuantitativa continua	Porcentaje
ADES pretrasplante	Anticuerpos del donador dirigidos al HLA del receptor previo al trasplante	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
ADES al diagnóstico	Anticuerpos del donador dirigidos al HLA del receptor al momento del diagnóstico de RAMA	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
ADES posterior al tratamiento	Anticuerpos del donador dirigidos al HLA del receptor posterior al tratamiento de RAMA	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
CD19 pretratamiento	Marcador sérico subrogado de células B	Cuantitativa continua	Cel/mcl
Respuesta al tratamiento	Disminución de la creatinina sérica dentro del 20 al 30% del nivel de referencia Disminución de la proteinuria al nivel basal Disminución de ADE	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No

	<p>inmunodominante en más del 50%</p> <p>Resolución de cambios asociados con RAMA en la biopsia renal de control</p>		
Albuminuria basal	Presencia de albúmina en orina de 24 horas mayor a 300 mg previo al trasplante	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Albuminuria al diagnóstico	Presencia de albúmina en orina de 24 horas mayor a 300 mg al momento del diagnóstico de RAMA	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Albuminuria 3 meses postratamiento	Presencia de albúmina en orina de 24 horas mayor a 300 mg a los 3 meses del tratamiento	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Creatinina basal	Química sanguínea Nivel de creatinina sérica más baja en los últimos 3 meses previo al diagnóstico de RAMA	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina al diagnóstico	Química sanguínea Nivel de creatinina sérica al diagnóstico de RAMA	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina 3 meses postratamiento	Química sanguínea Nivel de creatinina sérica a los 3 meses posterior al tratamiento de RAMA	Cuantitativa continua	mg/dL
Tasa de filtrado glomerular estimada	Por fórmula CKD-EPI	Cuantitativa continua	mL/min/m ²
Terapia de inducción	Medicamento para inducir el trasplante	Cualitativa dicotómica	1: Basiliximab 2: Timoglobulina
Terapia de mantenimiento	Medicamentos de mantenimiento	Cualitativa nominal	1: PDN+AMF+FK

	posterior al trasplante		2: PDN+AMF+CsA 3: PDN+ICN+mTOR
Tiempo al rechazo	Tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico de RAMA	Cuantitativa continua	Meses
i+t (intersticio + tubulitis) al diagnóstico de RAMA	Biopsia de injerto	Cualitativa ordinal	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
g+ptc (glomerulitis + capilaritis peritubular) al diagnóstico de RAMA	Biopsia de injerto	Cualitativa ordinal	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
Glomerulitis (g) al diagnóstico de RAMA	Biopsia de injerto	Cualitativa ordinal	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
C4d + al diagnóstico de RAMA	Biopsia de injerto	Cualitativa ordinal	0: Ausente 1: Leve 2: Moderado 3: Grave
Persistencia de RAMA postratamiento	Biopsia de injerto	Cualitativa dicotómica	1: Sí 2: No
Severidad al diagnóstico de RAMA	Disfunción aguda de injerto renal Intensidad de ADE mayor a 1000 MFI Hallazgos histológicos de inflamación microvascular: glomerulitis (g) mayor o igual a 3, capilaritis (ptc) mayor o igual a 3, C4d positivo.	Cualitativa dicotómica	1: Sí 2: No

Infecciones postratamiento	Infección oportunista posterior al tratamiento	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Tipo de infección oportunista postratamiento	Tipo de germen oportunista	Cualitativa nominal	0: Ninguna 1: CMV 2: BK 3: Otras
Tiempo de infección postratamiento	Tiempo transcurrido desde el tratamiento de RAMA hasta la aparición de infección oportunista	Cuantitativa continua	Meses
Tratamiento estándar	Tratamiento con esteroide, recambios plasmáticos e inmunoglobulina intravenosa	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Tratamiento con RTX	Tratamiento estándar + rituximab	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Pérdida de injerto	Pérdida de la función del injerto	Cualitativa dicotómica	1: Si 2: No
Tiempo para pérdida de injerto postratamiento	Tiempo transcurrido desde el tratamiento de RAMA a la pérdida del injerto	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia del injerto a los 36 meses	Tiempo transcurrido desde el tratamiento de RAMA y pérdida de la función del injerto	Cuantitativa continua	Meses

Técnicas y procedimientos a emplear

Se tomarán datos del expediente electrónico de aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección.

Se tomarán valores demográficos, bioquímicos e histológicos de las biopsias de injerto renal.

Por protocolo, se realizaron biopsias de injerto renal a los 3 y 12 meses posteriores al trasplante y cuando hay indicación de la misma como en pacientes que cumplan con lo siguiente:

Disfunción aguda de injerto renal que se define como aumento de la creatinina sérica mayor o igual al 25% o mayor o igual de 0.3 mg/dL de la creatinina basal, oliguria (menor de 0.5 ml/kg/h de uresis), fallo en la disminución de creatinina sérica después del trasplante o presencia de proteinuria mayor a 1000 mg en 24 horas sin identificar causa (infecciosas o mecánicas).

Presencia de anticuerpos donante específico de novo (sin ADES previo al trasplante) o aumento de la intensidad de ADES preformados (identificados antes del trasplante).

El diagnóstico de rechazo agudo de injerto renal mediado por anticuerpos se realizó con los criterios Banff 2019.

Los anticuerpos circulantes específicos del donante anti-HLA se identifican mediante la plataforma Luminex la cual utiliza los principios de citometría de flujo en pruebas cruzadas y se reportan en MFI que traduce la intensidad de fluorescencia media la cual es una medida del grado de saturación de los antígenos totales presentes en las perlas (unión de anticuerpos del receptor a la esfera que cuente con el antígeno marcado) y se utiliza como marcador sustituto del nivel de títulos de anticuerpos.

Esta medición se realiza antes del trasplante para identificar anticuerpos donador específicos preformados y por protocolo a los 3 y 12 meses posteriores al trasplante, se considera positiva una intensidad mayor a 1000 MFI.

Del registro se seleccionarán las siguientes variables:

Severidad del rechazo:

Disfunción aguda de injerto renal

Intensidad de ADE mayor a 1000 MFI

Hallazgos histológicos de inflamación microvascular: glomerulitis (g) mayor o igual a 3, capilaritis (ptc) mayor o igual a 3, C4d positivo.

Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar de este centro médico:

- Metilprednisolona 8 mg /kg de peso en 3 dosis, durante los primeros 3 días de forma consecutiva y posteriormente prednisona a dosis reducción.
- Recambios plasmáticos a través de membrana con albúmina 3%, 5 sesiones consecutivas.
- Inmunoglobulina intravenosa 200 mg/kg de forma continua.

Se administró rituximab 500 mg intravenoso, dosis única a todos los pacientes con niveles de CD19 mayor a 100 células por microlitro.

Se solicitó en el seguimiento a los tres meses posteriores al tratamiento antirechazo:

- Niveles de creatinina sérica
- Anticuerpos reactivos en panel para identificación de ADES
- Niveles séricos de CD19

- Proteinuria de 24 horas
- Biopsia de injerto renal
- Respuesta exitosa al tratamiento:
- Después de los tres meses de tratamiento:
- Disminución de la creatinina sérica dentro del 20 al 30% del nivel de referencia
- Disminución de la proteinuria al nivel basal
- Disminución de ADE inmunodominante en más del 50%
- Resolución de cambios asociados con RAMA en la biopsia renal de control.

Procesamiento y análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con la distribución de los datos; medianas y rangos intercuartilares para variables de distribución no paramétrica y/o media y desviación estándar en aquellas con distribución paramétrica para variables continuas. Las variables cualitativas fueron resumidas como frecuencias absolutas, relativas y porcentajes. Se verificó la normalidad de las variables cuantitativas de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov (>50 observaciones) o Shapiro-Whilk (<50 observaciones). Las variables categóricas se analizaron a través de chi cuadrada, mientras que la prueba t de Student o U de Mann Whitney se utilizaron para variables continuas.

Para el análisis de supervivencia, se realizaron curvas de Kaplan – Meier y comparación a través de log-Rank test. Modelos de regresión logística, para los objetivos secundarios, ajustado a variables significativas en su análisis Univariado y consideradas relevantes dentro de un modelo por parte del investigador. Todos los análisis realizados fueron llevados a cabo con Graph-Pad Prism V9.01 y STATA V16.

Se consideró un valor de P significativo menor a 0.05.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

Se tomó la siguiente fórmula tomando en cuenta los datos de Bénédicte Sautenet y colaboradores (51), tomando la pérdida del injerto o ausencia de mejoría de la función renal como eventos de interés, se obtuvo lo siguiente:

$$n = \frac{p(1 - p)z_{1 - \frac{\alpha}{2}}^2}{d^2}$$

Donde:

- n = Total de la población
- $Z^2_{1-\alpha/2} = 1.96$ (seguridad del 95%)
- p = proporción esperada (0.74)

- d = precisión (0.20)

Tamaño de la muestra (n) = 36

De los cuales 18 pacientes con tratamiento con Rituximab y 18 pacientes sin tratamiento con Rituximab.

Aspectos éticos

El nivel de riesgo de la presente investigación se considera: SIN RIESGO.

De acuerdo al REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

CAPÍTULO I. Disposiciones Comunes.

» ARTÍCULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías.

I.- Investigación sin riesgo: Son 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.

Consentimiento informado

No aplica.

Conflicto de intereses

Ninguno de los investigadores declara conflicto de intereses.

Recursos e infraestructura

Recursos humanos:

Dr. José Horacio Cano Cervantes - Investigador responsable - Análisis y seguimiento de los resultados. Escritura de Artículos Científicos.

Dra. Claudia Bethzabé López Hernández - Investigador asociado 1 – Análisis y seguimiento de los resultados. Escritura de Artículos Científicos

Dra. Citlali Fernández Vivar - Investigador asociado 2 - Análisis y seguimiento de los resultados. Escritura de Artículos Científicos.

Recursos materiales:

- Computadoras
- Hojas blancas

- Impresora
- Plumas
- Software especializado: Graph-Pad Prism V 9.01 y STATA V16

Financiamiento

No se requiere financiamiento adicional, ya que la información requerida será obtenida del expediente físico y/o electrónico de la unidad hospitalaria.

Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Selección del tema de investigación.	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Octubre 2022
Búsqueda de información bibliográfica.	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Noviembre - Diciembre 2022
Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de investigación.	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Febrero - Abril 2023
Recopilación de información del expediente.	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Mayo – Junio 2023
Análisis de resultados.	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Agosto 2023
Elaboración de productos entregables (Tesis, artículos, trabajos libres)	Dr. José Horacio Cano Cervantes Dra. Citlali Fernández Viver Dra. Claudia Bethzabé López Hernández	Septiembre 2023

Resultados

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, retrolectivo y abierto donde se analizaron expedientes de enero 2015 a diciembre 2022, se identificaron 82 pacientes con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 42 pacientes, se dividieron en 2 grupos dependiendo si el tratamiento administrado para el rechazo humoral incluyó rituximab o no lo incluyó, obteniendo 36 pacientes para el primer grupo, el grupo de estudio (tratamiento con rituximab) y 6 pacientes para el segundo grupo, (tratamiento sin rituximab). (Figura 1).

Se analizaron variables por grupo (Tabla 1) donde se reportó un predominio del género masculino en ambos grupos con 23 pacientes (63.88%) en el grupo de rituximab y 4 (66.66%) en el grupo de no rituximab, la edad media de presentación en el primer grupo fue de 33 años con una edad mínima de 20 y máxima de 58 años, en el segundo grupo una edad media de 58 años con edad mínima de 30 y máxima de 65 años con un valor de $p = 0.011$, significativo, lo cual se puede interpretar a que a mayor edad, hay mayor disminución del conteo celular de CD19 asociado a mayor depleción medular y por lo tanto, no se administró rituximab debido al menor conteo de CD19.

Se reportó una mayor proporción de etiología no filiada de la enfermedad renal crónica en el grupo de estudio. En el grupo de estudio se reportaron 25 pacientes de donador vivo (69.44%) y 11 pacientes de donador cadavérico (30.55%) y en el segundo grupo 2 pacientes de donador vivo (33.33%) y 4 pacientes de donador cadavérico (66.66%). Se otorgó tratamiento de inducción, posterior al trasplante, con basiliximab a 22 pacientes (61.11%) y con timoglobulina a 14 pacientes (38.88%) en el grupo de estudio y a 5 pacientes (83.33%) y 1 paciente (16.66%) respectivamente en el segundo grupo correspondiente a la mayor cantidad de donadores vivos y a que la mayoría tuvo riesgo inmunológico bajo, sin tener diferencias significativas entre ambos grupos.

Se tomó en cuenta el aumento de creatinina sérica mayor a 0.3 mg/dl de la creatinina basal para clasificar a los pacientes en rechazo clínico y subclínico y se reportaron en el grupo de rituximab 19 pacientes (52.77%) y 17 pacientes (47.22%) y en el grupo de no rituximab 4 pacientes (66.66%) y 2 pacientes (33.33%) respectivamente.

En los hallazgos de las biopsias de injerto no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Se tomó como referencia un valor de conteo de CD19 mayor a 100 cel/mcl para otorgar Rituximab en el tratamiento de RAMA, se reportó una mediana de 211 cel/mcl en el grupo que incluyó rituximab y 60 cel/mcl en el grupo que no lo incluyó con un valor de $p = 0.002$, siendo significativo. Se clasificaron con datos de severidad al diagnóstico a 15 pacientes (41.67%) en el primer grupo y 3 pacientes (50%) en el segundo grupo, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar el efecto del rituximab como parte del tratamiento de RAMA, posterior al tratamiento se dio seguimiento a los 3 meses

con biopsia del injerto y laboratorios de control, considerando respondedores al tratamiento aquellos con disminución de la inflamación en la biopsia, respecto a la biopsia inicial, disminución de la creatinina sérica del 20 al 30% y disminución de ADES más del 50%. Se reportaron 16 pacientes (44.44%) con respuesta al tratamiento en el grupo que incluyó rituximab y 2 pacientes (33.33%) en el grupo que no incluyó rituximab en el tratamiento con un valor de p 0.685 (gráfica 1), 20 pacientes (55.56%) persistieron con rechazo en la biopsia en el primer grupo y 2 pacientes (33.33%) en el segundo grupo con un valor de p 0.400 (gráfica 2), no significativo entre ambos grupos en ambas situaciones, sin embargo, con tendencia a una mayor tasa de respuesta al tratamiento en el grupo que incluyó rituximab. Ambos grupos mostraron características histológicas mejoradas de las puntuaciones de Banff a los 3 meses, sin diferencias significativas entre los grupos, pero con una tendencia a favor del grupo de rituximab. Se reportó una sobrevida global del injerto a 8 años de 55 meses en el primer grupo y de 40 meses en el segundo grupo y pérdida de la función del injerto en 3 pacientes (8.33%) en el grupo de rituximab y ninguno en el que no incluyó rituximab sin diferencias significativas entre ambos. Se documentó supervivencia del injerto a los 36 meses posterior al tratamiento del 91.67% en el grupo de rituximab y del 100% en el grupo que no incluyó rituximab con valor de p 0.432, no significativo (gráfica 3).

Como complicaciones al tratamiento se tomaron en cuenta infecciones asociadas al mismo, reportando 7 pacientes (19.44%) con infección oportunista en el grupo con rituximab y 2 pacientes (33.33%) en el grupo que no lo incluyó, sin diferencias entre ambos grupos con un valor de p 0.592.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio

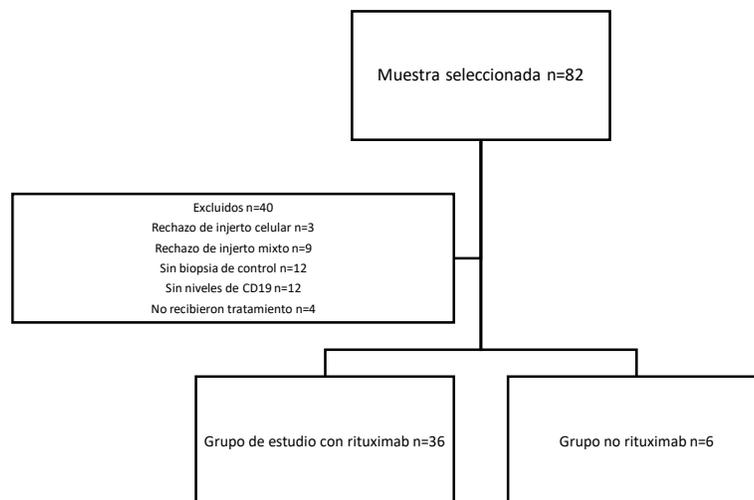
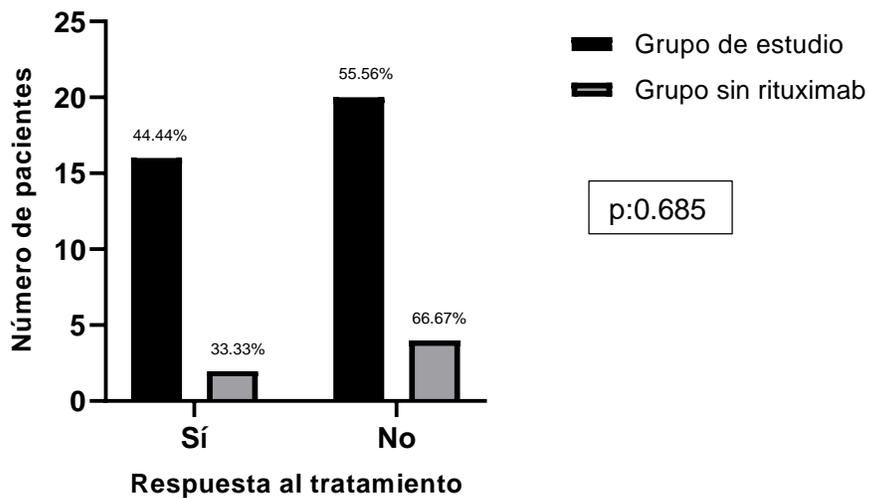


Tabla 1. Variables por grupo

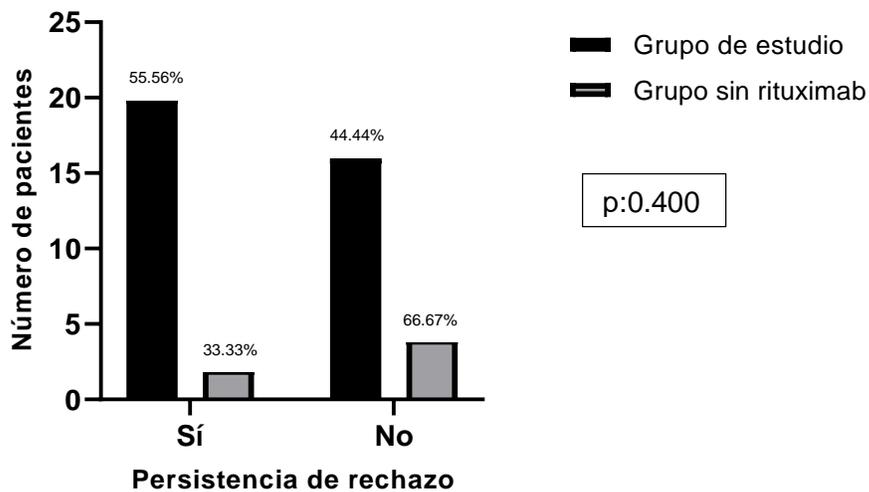
Variable	Grupo de estudio (Rituximab) (N=36)	Grupo sin rituximab (N=6)	P ^a
Sexo (%)	Hombre 23 (63.88) Mujer 13 (36.11)	Hombre 4 (66.66) Mujer 2 (33.33)	0.999
Edad*	33 (20-58)	58 (30-65)	0.011
Etiología ERC n (%)			
DM2	0	2 (33.33)	0.008
HAS	1 (2.77)	0	
GMN	4 (11.11)	0	
No Filiada	27 (75)	4 (66.66)	
Otras	4 (11.11)	0	
Donador n (%)			
Vivo	25 (69.44)	2 (33.33)	0.164
Cadavérico	11 (30.55)	4 (66.66)	
Riesgo inmunológico (P.R.A.) (%)			
Bajo	30 (83.33)	5 (83.33)	0.999
Alto	6 (16.67)	1 (16.67)	
Valor MFI rechazo (%)			
Menor a 1000	8 (22.22)	2 (33.33)	0.188
1000-3999	8 (22.22)	3 (50)	
Mayor a 4000	20 (55.55)	1 (16.66)	
Valor MFI posterior al tratamiento (%)			
Menor a 1000	22 (61.11)	3 (50)	0.676
1000-3999	11 (30.55)	2 (33.33)	
Mayor a 4000	3 (8.33)	1 (16.66)	
Respondedor (%)			
Sí	16 (44.44)	2 (33.33)	0.685
No	20 (55.56)	4 (66.67)	
Terapia de inducción (%)			
Basiliximab	22 (61.11)	5 (83.33)	0.395
Timoglobulina	14 (38.88)	1 (16.66)	
RAMA (%)			
Clínico	19 (52.77)	4 (66.66)	0.672
Subclínico	17 (47.22)	2 (33.33)	
Tiempo postrasplante al rechazo (meses) ⁺	14 (5-33)	24 (2-70)	0.951
Glomerulitis (g) al rechazo [£]	1.38 (0.64)	1.66 (0.51)	0.323
C4d +(%) al rechazo [£]	1.47 (0.81)	1.2 (0.44)	0.475
CD19 cel/mcl al diagnóstico*	211.5 (2-875)	60 (4-158)	0.002
Severidad al diagnóstico (%)			
Sí	15 (41.67)	3 (50)	0.999
No	21 (58.33)	3 (50)	
Glomerulitis (g) postratamiento [£]	1.42 (0.75)	1 (1)	0.280
C4d+(%) postratamiento [£]	1.36 (0.67)	1 (1)	0.477

Persistencia de rechazo en la biopsia (%)			
Sí	20 (55.56)	2 (33.33)	0.400
No	16 (44.44)	4 (66.67)	
Infecciones postratamiento (%)			
Sí	7 (19.44)	2 (33.33)	0.592
No	29 (80.56)	4 (66.67)	
Tiempo de aparición de infección postx (meses) [†]	2 (1-6)	3 (1-5)	0.888
CD19 cel/mcl postratamiento [*]	8 (0-235)	45.5 (0-235)	0.554
Respondedor MFI (5)			
Sí	16 (44.44)	5 (83.33)	0.183
No	20 (55.56)	1 (16.67)	
Pérdida de función de injerto por rechazo (%)			
Sí	3 (8.33)	0 (0)	0.999
No	33 (91.67)	6 (100)	
Tiempo para pérdida de función de injerto postratamiento (meses) [†]	28 (6-36)	0	NA
Sobrevida global del injerto (meses) [†]	55 (37-68)	40 (31-96)	0.509
[*] rangos (min-max) [†] rangos intercuartilares (25-75%) [‡] media (SD) [^] chi cuadrada para variables categóricas, t de Student o U de Mann Whitney para variables continuas			

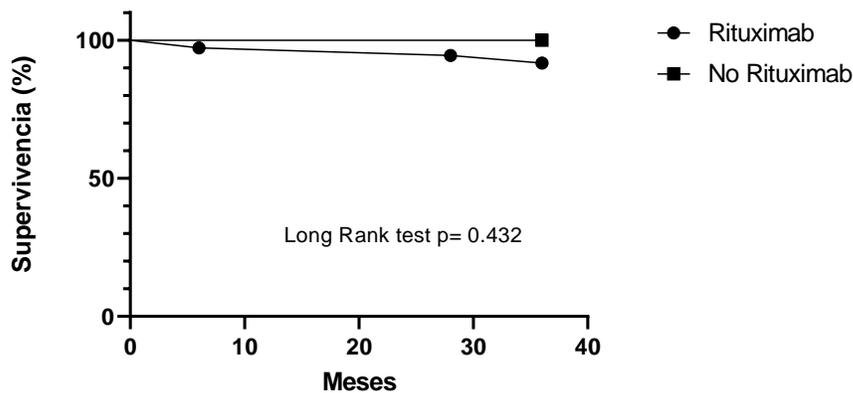
Gráfica 1. Respuesta al tratamiento de pacientes con rituximab comparado con no rituximab a 3 meses del tratamiento



Gráfica 2. Persistencia de rechazo en biopsia control a 3 meses del tratamiento en pacientes con rituximab comparado con no rituximab



Gráfica 3. Supervivencia de injerto renal a 36 meses



Discusión

En este estudio, la adición de rituximab al tratamiento estándar para rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales no mejoró los resultados a 3 meses comparado con el grupo que no recibió rituximab. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la función del injerto, disminución en los niveles de anticuerpos donador específicos o los hallazgos de las biopsias de control a los 3 meses, datos para definir respuesta al tratamiento, sin embargo, debido al diseño del estudio, retrolectivo, no se tuvo influencia en la selección de pacientes sometidos a rituximab, siendo criterio de selección, el conteo de CD19, no completando el tamaño de la muestra necesario de pacientes no sometidos a rituximab para alcanzar el poder estadístico suficiente por lo que condicionó un sesgo de muestra. Cabe resaltar que hubo una tendencia a mayor disminución de

la inflamación en la biopsia de control y a mayor disminución de MFI en el grupo de pacientes que recibieron rituximab, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la debilidad del estudio de no haber completado en tamaño de la muestra en el grupo que no recibió tratamiento con rituximab.

El ensayo RITUX-ERAH⁵¹, un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, es el ensayo aleatorizado más grande del tratamiento de RAMA y el primero en estudiar su eficacia y seguridad, el objetivo primario de este ensayo fue la combinación de pérdida del injerto o ausencia de mejoría de la función renal en el día 12 de iniciada la terapia. La frecuencia del objetivo primario fue del 52.6% (10/19) y del 57.9% (11/19) en los grupos de rituximab y placebo, respectivamente (P = 0.744). Como conclusiones, después de 1 año de seguimiento, no se observó ningún efecto adicional de rituximab en pacientes que recibieron esteroides, IVIG y PLEX para RAMA por lo que, al igual que nuestro estudio, no se mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque con una tendencia de beneficio histológico en el grupo de rituximab, por lo que se necesitan ensayos complementarios para seguimiento a largo plazo.

En el estudio previo no se definieron criterios de severidad y por lo tanto no se estableció una asociación entre éstos y la respuesta al tratamiento. Algunos expertos han tomado en cuenta la edad, pacientes jóvenes, para agregar rituximab al tratamiento, una mejor función del injerto, sin datos histológicos de cronicidad y con evidencia de enfermedad grave⁴¹, sin embargo, no se ha definido ningún criterio de severidad de la enfermedad, principalmente histológico, que identifique pacientes que se beneficien del tratamiento con rituximab. En nuestro estudio se definió la severidad con criterios bioquímicos e histológicos, sin embargo, no hubo diferencia significativa en ambos grupos de estudio por lo que no se estableció una asociación de severidad con respuesta al rituximab.

En el ensayo aleatorizado controlado llevado a cabo por Zarkhin y colaboradores⁴⁸, quienes aleatorizaron a 20 pacientes pediátricos con rechazo agudo comprobado por biopsia, todos recibieron tratamiento con esteroides y/o timoglobulina y se establecieron dos brazos, tratamiento con 4 dosis de rituximab contra ningún tratamiento adicional. Los pacientes en el brazo de rituximab tuvieron rechazo más grave antes del tratamiento que los pacientes en el brazo de control, seis meses después del trasplante, los pacientes tratados con rituximab tuvieron puntuaciones de rechazo agudo significativamente más bajas, desde el punto de vista estadístico, que los pacientes del grupo control y tuvieron una mejor depuración de creatinina después del tratamiento, sin embargo, en este estudio los pacientes fueron sometidos a tratamiento con timoglobulina, tratamiento que no se puede comparar con el esquema utilizado en este estudio, además de la diferencia de edad al momento del diagnóstico. Este estudio ofrece evidencia de que rituximab puede tener algún efecto en el tratamiento de RAMA como parte de un enfoque farmacológico amplio, ya sea en combinación con otros tratamientos o como tratamiento de último recurso después de que otras terapias hayan resultado ineficaces.

En diferentes estudios se ha informado que la depleción de células B inducida por rituximab podría ser un marcador pronóstico de recaídas de la enfermedad^{59,60},

sucesivamente, otros autores contrarrestaron que la depleción completa de células B periféricas después de rituximab no era predictiva de recaídas y respuesta al fármaco, sugiriendo otros biomarcadores. En nuestro estudio, los niveles normales de CD19 fueron el criterio para incluir rituximab en el tratamiento, no se encontró asociación entre CD19 y la severidad o la respuesta al tratamiento con rituximab, lo que si resultó significativo, fue la depleción de células CD19 posterior al tratamiento con rituximab.

En el ensayo de Bénédicte Sautenet y colaboradores⁵¹ se reportó que, los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con rituximab tuvieron, con mayor frecuencia, infección por citomegalovirus, infección por virus BK y trastornos gastrointestinales. En nuestro estudio se reportaron infecciones oportunistas en el 19.44% de los pacientes que recibieron rituximab, siendo las infecciones por el virus BK las más frecuentes.

Una limitación del estudio fue no haber completado el tamaño de muestra en el grupo que no recibió rituximab, por lo que el poder estadístico no fue suficiente, sin embargo, una fortaleza es que en México y en este Centro Médico no existen reportes del efecto del rituximab como tratamiento para RAMA y este estudio, a pesar de no tener diferencias estadísticamente significativas, es un parteaguas para posteriores estudios prospectivos y aleatorizados sobre este tratamiento.

Conclusiones

En este estudio, posterior a 3 meses del tratamiento, no se observaron diferencias significativas en el grupo que recibió rituximab como tratamiento adicional al tratamiento estándar con esteroides, inmunoglobulina intravenosa y recambio plasmático, no hubo diferencias en la disminución de MFI, de la inflamación en la biopsia de injerto de control o en la mejoría de la función del injerto, tampoco en la sobrevida del injerto, variables tomadas en cuenta para evaluar la respuesta al tratamiento, sin embargo, con una tendencia, en el grupo de rituximab, a la mayor disminución de la inflamación en la biopsia de control respecto a la inicial, aunque, estadísticamente no fue significativo. No hubo diferencias en la tasa de infecciones en ningún grupo. Hubo diferencia significativa en el nivel de CD19 antes del tratamiento, tomando como referencia CD19 mayor a 100 cel/mcl para inicio de rituximab, también se observó diferencia en la edad en ambos grupos, asociando un menor conteo de CD19 con una mayor edad, siendo los pacientes más jóvenes los que se benefician de rituximab. No se encontró asociación significativa entre el nivel de CD19 y la severidad de la enfermedad así como tampoco asociación entre esta última con la respuesta al tratamiento con rituximab. No se estableció una asociación entre el uso de rituximab y la pérdida del injerto, la supervivencia del injerto a los 36 meses no fue estadísticamente significativa. Se necesitan desarrollar estudios prospectivos y aleatorizados para valorar el beneficio del rituximab como parte del tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Bibliografía

- (1) Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 2018;96:414–422C. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
- (2) Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. *PloS one*. 2016;11(1):e0145177. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145177>
- (3) Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.
- (4) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2135.
- (5) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270:1339.
- (6) Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, et al. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:59.
- (7) Roberts IS, Reddy S, Russell C, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1194.
- (8) Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2009; 9:2561.
- (9) Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, et al. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation* 2016; 100:2194.
- (10) Sellarés, D.G. De Freitas, M. Mengel, J. Reeve, G. Einecke, B. Sis, L.G. Hidalgo, K. Famulski, A. Matas, P.F. Halloran, Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence, *Am. J. Transplant.* 12 (2012) 388–399, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x>.
- (11) K.E. Lamb, S. Lodhi, H.-U. Meier-Kriesche, Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal, *Am. J. Transplant.* 11 (2011) 450–462, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x>.
- (12) Cecka, JM, Terasaki, PI. Early rejection episodes. In: *Clinical Transplants*, Terasaki, PI (Eds), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1989. p.425.
- (13) Pham, PTT, Nast, et al. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: *Chronic kidney disease, dialysis and transplantation*, 2, Periera, BJJ, Sayegh, MH, Blake, P (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.641.
- (14) Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2221.

- (15) Hurkmans DP, Verhoeven JGHP, de Leur K, et al. Donor-derived cell-free DNA detects kidney transplant rejection during nivolumab treatment. *J Immunother Cancer* 2019; 7:182.
- (16) Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF: Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 9: 2520–2531, 2009.
- (17) Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, Timsit MO, Duong JP, Bruneval P, Vernerey D, Empana JP, Jouven X, Nochy D, Legendre CH: Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 11: 56–65, 2011.
- (18) Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB 3rd, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nিকেleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M; Banff meeting report writing committee: Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 14: 272–283, 2014.
- (19) Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF: Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 9: 2312–2323, 2009.
- (20) B. Sis, P.M. Campbell, T. Mueller, C. Hunter, S.M. Cockfield, J. Cruz, C. Meng, D. Wishart, K. Solez, P.F. Halloran, Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause, *Am. J. Transplant.* 7 (2007) 1743–1752, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01836.x>.
- (21) M. Miura, Y. Ogawa, K.C. Kubota, H. Harada, N. Shimoda, T. Ono, K. Morita, Y. Watarai, T. Hirano, K. Nonomura, Donor-specific antibody in chronic rejection is associated with glomerulopathy, thickening of peritubular capillary basement membrane, but not C4d deposition, *Clin. Transpl.* 21 (2007) 8–12, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00710.x>.
- (22) B. Sis, P.F. Halloran, Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection, *Curr. Opin. Organ Transplant.* 15 (2010) 42–48, <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283352a50>.
- (23) M. Mengel, B. Sis, M. Haas, R.B. Colvin, P.F. Halloran, L.C. Racusen, K. Solez, L. Cendales, A.J. Demetris, C.B. Drachenberg, C.F. Farver, E.R. Rodriguez, W.D. Wallace, D. Glotz, Banff 2011 meeting report: New concepts in antibody-mediated rejection, *Am. J. Transplant.* 12 (2012) 563–570, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x>.
- (24) M. Haas, The revised (2013) Banff classification for antibody-mediated rejection of renal allografts: update, difficulties, and future considerations, *Am. J. Transplant.* 16 (2016) 1352–1357, <https://doi.org/10.1111/ajt.13661>.
- (25) M. Haas, A. Loupy, C. Lefaucheur, C. Roufosse, D. Glotz, D. Seron, B.J. Nankivell, P.F. Halloran, R.B. Colvin, E. Akalin, N. Alachkar, S.

- Bagnasco, Y. Bouatou, J.U. Becker, L.D. Cornell, J.P.D. van Huyen, I.W. Gibson, E.S. Kraus, R.B. Mannon, M. Naesens, V. Nickeleit, P. Nickerson, D.L. Segev, H.K. Singh, M. Stegall, P. Randhawa, L. Racusen, K. Solez, M. Mengel, The Banff 2017 Kidney meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials, *Am. J. Transplant.* 18 (2018) 293–307, <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>.
- (26) S.A. De Serres, R. Noël, I. Côté, I. Lapointe, E. Wagner, J. Riopel, E. Latulippe, M. Agharazii, I. Houde, 2013 Banff criteria for chronic active antibody-mediated rejection: assessment in a real-life setting, *Am. J. Transplant.* 16 (2016) 1516–1525, <https://doi.org/10.1111/ajt.13624>.
- (27) Solar-Cafaggi, D., *Transplant Immunology* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.08.008>.
- (28) Schinstock CA, Sapir-Pichhadze R, Naesens M, et al. Banff survey on antibody-mediated rejection clinical practices in kidney transplantation: diagnostic misinterpretation has potential therapeutic implications. *Am J Transplant.* 2019;19(1):123-131.
- (29) Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(6):708-714.
- (30) Bagnasco SM, Zachary AA, Racusen LC, et al. Time course of pathologic changes in kidney allografts of positive crossmatch HLA-incompatible transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97(4):440-445.
- (31) Haas M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. *Am J Transplant.* 2018;18(12):2849-2856.
- (32) Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, et al. Significance of C4D Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant.* 2011;11:56–65.
- (33) Orandi BJ, Alachkar N, Kraus ES, et al. Presentation and outcomes of c4d-negative antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:213–220.
- (34) Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Ve´rine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS,
- (35) Glotz D, Legendre C, Jouven X: Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. *Lancet* 381: 313–319, 2013
- (36) Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ: The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* 94: 775–783, 2012.
- (37) Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020; 104:911.
- (38) Velidedeoglu E, Cavallé-Coll MW, Bala S, et al. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018; 102:e257.

- (39) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9[Suppl 3]: S1–S155, 2009
- (40) Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ: Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004756, 2017
- (41) Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, et al. Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Direct* 2017; 3:e227.
- (42) Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*. 2012;25:623–632.
- (43) Nicholas R. Barnett, Rituximab in renal transplantation. *Transplant International* © 2013 European Society for Organ Transplantation. Published by Blackwell Publishing Ltd 26 (2013) 563–575.
- (44) Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15: 450.
- (45) Roche Products Limited. Summary of Product Characteristics: Mabthera 100 mg and 500 mg concentrate for solution for infusion (last updated on the eMC 15/06/2012). Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2570>. Accessed 17 July 2012.
- (46) Taylor RP, Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease - the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 86.
- (47) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2418.
- (48) Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2607.
- (49) Steinmetz OM, Lange-Husken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation* 2007; 84: 842.
- (50) Lehnhardt A, Mengel M, Pape L, Ehrlich JH, Offner G, Strehlau J. Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant* 2006; 6: 847.
- (51) Bénédicte Sautenet. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation* 2016;100: 391–399.
- (52) Fujimoto M, Poe JC, Inaoki M, Tedder TF: CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals. *Semin Immunol* 1998,10(4):267–277. 10.1006/smim.1998.9999
- (53) Zhou LJ, Ord DC, Omori SA, Tedder TF: Structure of the genes encoding the CD19 antigen of human and mouse B lymphocytes. *Immunogenetics* 1992,35(2):102–111.

- (54) Carter RH, Wang Y, Brooks S: Role of CD19 signal transduction in B cell biology. *Immunol Res* 2002,26(1–3):45–54.
- (55) Del Nagro CJ, Otero DC, Anzelon AN, Omori SA, Kolla RV, Rickert RC: CD19 function in central and peripheral B-cell development. *Immunol Res* 2005,31(2):119–131. 10.1385/IR:31:2:119
- (56) Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941.
- (57) Rozman S, Grabnar I, Novaković S, Mrhar A, Jezeršek Novaković B (Aug. 2017) Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol* 83(8):1782–1790. <https://doi.org/10.1111/bcp.13271>.
- (58) von Borstel A et al (2019) CD27+CD38hi B cell frequency during remission predicts relapsing disease in granulomatosis with Polyangiitis patients. *Front Immunol* 10:2221. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.0222>.
- (59) Vital EM et al (2011) Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum* 63(3):603–608. <https://doi.org/10.1002/art.30152>
- (60) Vital EM et al (2010) Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 62(5):1273–1279. <https://doi.org/10.1002/art.27359>
- (61) Agematsu K (2000) Memory B cells and CD27. *Histol Histopathol* 15(2):573–576. <https://doi.org/10.14670/HH-15.573>
- (62) Sellam J et al (2011) Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 63(12):3692–3701. <https://doi.org/10.1002/art.30599>
- (63) Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14:255.
- (64) Sautenet B, Blancho G, Büchler M, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation* 2016; 100:391.
- (65) Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11:2132.
- (66) Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, et al. Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. *Hum Immunol* 2016; 77:346.
- (67) Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, et al. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2012; 94:603.
- (68) Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43:1333.

- (69) Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, et al. Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. *Hum Immunol* 2016; 77:346.
- (70) Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1398.
- (71) Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, et al. Donor-Specific Antibodies in the Absence of Rejection Are Not a Risk Factor for Allograft Failure. *Kidney Int Rep* 2019; 4:1057.
- (72) Lefaucheur C, Viglietti D, Bentejewski C, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:293.
- (73) Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9:1063.
- (74) Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1912.
- (75) Irish W, Nickerson P, Astor BC, et al. Change in Estimated GFR and Risk of Allograft Failure in Patients Diagnosed With Late Active Antibody-mediated Rejection Following Kidney Transplantation. *Transplantation* 2021; 105:648.