



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

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

TÍTULO:

RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON ANTICUERPOS DONANTE
ESPECÍFICO SIN EVENTOS DE ALOSENSIBILIZACIÓN CLÁSICOS: DINÁMICA Y
DESENLACES.

PRESENTA:

DRA. ELISAMENDO ZARAMÍREZ
RESIDENTE DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

ASESOR:

DR. CÉSAR FLORES GAMA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2024

Dirección de Enseñanza



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

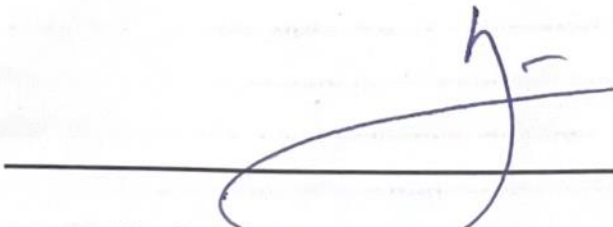
DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TÍTULO:RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON ANTICUERPOS DONANTE
ESPECÍFICO SIN EVENTOS DE ALOSENSIBILIZACIÓN CLÁSICOS: DINÁMICA Y
DESENLACES.**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



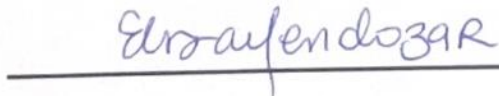
Dirección de Enseñanza



Dra. Magdalena Madero Rovalo
Profesor Titular de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. César Flores Gama
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. Elisa Mendoza Ramírez
Residente de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

INDICE

RESUMEN.....	3
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo primario	18
Objetivos secundarios.....	18
METODOLOGÍA.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
Población objetivo:	18
Criterios de inclusión:	18
Criterios de exclusión:	19
Criterios de eliminación	19
Tamaño de la muestra.....	19
Variables	19
PROCEDIMIENTO GENERAL	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTO ÉTICOS	22
RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.....	23
DISCUSION.....	30
REFERENCIAS.....	32

RESUMEN

TÍTULO: RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON ANTICUERPOS DONANTE ESPECÍFICO SIN EVENTOS DE ALOSENSIBILIZACIÓN CLÁSICOS: DINÁMICA Y DESENLACES.

Cesar Flores-Gama ¹, Elisa Mendoza Ramírez ²

¹ Médico adscrito al servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología

² Residente de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología

Antecedentes: En los pacientes que se encuentran en protocolo de trasplante, se realizará dentro de su valoración distintos estudios de histocompatibilidad, como lo son la tipificación HLA, panel reactivo de anticuerpos de clase I y clase II, prueba cruzada por citotoxicidad o virtual, y en algunos casos se casos citometría de flujo. De manera tradicional se ha descrito que los pacientes que presentan anticuerpos es porque han presentado un evento de alosensibilización clásico como lo es un embarazo, una transfusión o un trasplante, sin embargo existe un grupo de pacientes que presenta anticuerpos sin haber presentado estos eventos de alosensibilización clásicos, dentro de las posibles causas se han descrito alergias tanto a medicamentos como alimentarias, inmunizaciones o procesos infecciosos, considerándose entonces eventos alosensibilizantes no clásicos. Hasta el momento no se ha realizado algún estudio que comparé los desenlaces post trasplante en pacientes con dichos anticuerpos al ser comparados con receptores que tengan eventos alosensibilizantes clásicos.

Material y métodos: Es una cohorte ambispectiva, se realizaron 3 grupos, un grupo con control que son pacientes sin anticuerpos donante específico (ADEs) pretrasplante y dos grupos con ADEs el primero con expuesto de alosensibilización clásicos y el segundo sin eventos de alosensibilización clásicos, se realizó biopsia renal a los 3 y 12 meses, así como medición de ADEs.

Resultados: Se analizaron 35 pacientes, 11 pacientes en el grupo sin ADEs, 18 en el grupo con ADEs y eventos de alosensibilización clásicos y 6 en el grupo con ADEs sin eventos de alonsesibilización. Las características previas al trasplante fueron similares entre los 3 grupos, así como la evolución de la función renal post trasplante medida por creatinina y proteinuria. La frecuencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos fue del 29% en el total de la cohorte, 9% el grupo sin ADEs (9%), seguido del grupo con ADEs pretrasplante y eventos de sensibilización (33%) y en el grupo con ADEs pretrasplante sin eventos de alosensibilización (50%) aunque sin significancia estadística.

Conclusión: El riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos es similar en los grupos ADEs preformados independientemente de la exposición a eventos alosensibilizantes clásicos. Por lo que a pesar de desconocer el mecanismo de formación de dichos anticuerpos confieren riesgo inmunológico alto.

Palabras clave: Rechazo, evento de alonsensibilización

ANTECEDENTES

El trasplante renal, es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica, siendo superior a las terapias dialíticas en cualquiera de sus modalidades, con menores complicaciones, mejor calidad de vida, prolongado la supervivencia y disminuyendo los costos. (1)

A pesar de los avances en esta área y el desarrollo de fármacos inmunosupresores eficaces, la aloinmunidad desarrollada por el receptor al donante, que posteriormente puede conllevar a un rechazo aún representa una amenaza para la sobrevida del injerto. Siendo la principal causa de pérdida del injerto tanto en el mundo, como en nuestro país y nuestro instituto. (2,3)

Debido a la gravedad que representa un rechazo para un injerto, sociedades científicas en el área de trasplante han buscado tener marcadores para detectar un rechazo antes de que sea clínicamente manifiesto y/o marcadores que nos indiquen que receptor tendrá riesgo de desarrollar un rechazo en un futuro.

Si bien la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) ya se por creatinina, cistatina o combinada, así como la proteinuria son marcadores fiables, de uso habitual y no invasivos, carecen de sensibilidad y especificidad y traducen daño en el injerto en curso y muchas veces avanzado. (4)

Para disminuir el riesgo de rechazo, es muy importante hacer una adecuada valoración previa al trasplante, con el fin de establecer la compatibilidad tanto a grupo como a los antígenos humanos leucocitarios (HLA). Respecto al grupo sanguíneo se contemplan las mis reglas que las establecidas en donación sanguínea. Respecto a grupo A, se debe conocer el subtipo, el grupo A2 se maneja como grupo O (puede donar a cualquier grupo), mientras que el grupo A1 no le puede donar al A2. En donante fallecido, las listas se realizan

de acuerdo con el grupo sanguíneo y son independientes. En la actualidad se pueden realizar trasplantes ABO incompatibles, para lo que existen algunos protocolos. (5)

El sistema HLA se ha identificado desde hace mucho tiempo como el protagonista en la aloinmunidad contra el tejido del donante. Gracias al avance de la ciencia en los últimos años, ahora podemos evaluar de una mejor forma a este sistema lo que permite conocer las coincidencias y discordancias del HLA de clase I y II entre el receptor y su donante. Se puede tipificar el HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP. Cuando los donadores son padres o hijos, siempre compartirán un haplotipo; pese a ello, pueden presentar anticuerpos donador específico. Entre hermanos el riesgo es variable, existe un 25% de probabilidad que compartan dos haplotipos, 50% que compartan un haplotipo y 25% que compartan 0 haplotipos. Cuando comparten dos haplotipos, el riesgo inmunológico es muy bajo y el pronóstico es infinitamente mejor; por lo anterior sería ideal tipificar a todos los hermanos dispuestos a donar.

Desde que se desarrolló el ensayo en fase sólida (luminex) se ha logrado caracterizar los anticuerpos donador específico (ADES) permitiendo su uso clínico y actualmente es estándar en la evaluación del receptor en el periodo pre y post trasplante. (6)

Hay tres tipos de reactivo o pruebas con Luminex:

- 1) Como escrutinio (cada esfera contiene 18 antígenos HLA diferentes), el resultado es positivo o negativo; es poco útil.
- 2) Porcentaje de panel de anticuerpos reactivos (PRA) para antígenos de clase I o de clase HLA clase II), este resultado se expresa en porcentaje y representa el porcentaje de los posibles donantes que serían incompatibles con el receptor, por lo que es solo útil para listas de espera de donante fallecido.
- 3) Anticuerpos específicos, en inglés single antigen (SAB), donde cada esfera tiene solo un antígeno HLA. Donde se determina específicamente contra cual antígeno

HLA están dirigidos los anticuerpos preexistentes en el receptor y se puede conocer si están dirigidos contra el donante (una vez tipificado). (5)

Un único ensayo permite la detección de anticuerpos dirigidos contra hasta 100 moléculas HLA distintas, cada una expresada de forma única en una perla particular impregnada con dos tintes fluorescentes. Las especificidades de las perlas están determinadas por la combinación de estas señales de identificación y la presencia de aloanticuerpo detectado por un tercer canal. El grado de fluorescencia, determinado por la presencia del aloanticuerpo en este canal indicador se obtiene en términos de su intensidad de fluorescencia media (MFI), la cual orienta sobre la cantidad y fuerza del aloanticuerpo presente. Aunque los resultados se proporcionan como un valor numérico, el valor del MFI no se puede utilizar como método cuantitativo. Además, los umbrales de MFI por encima de los cuales un anticuerpo se considera "positivo" no están estandarizados. (7,8)

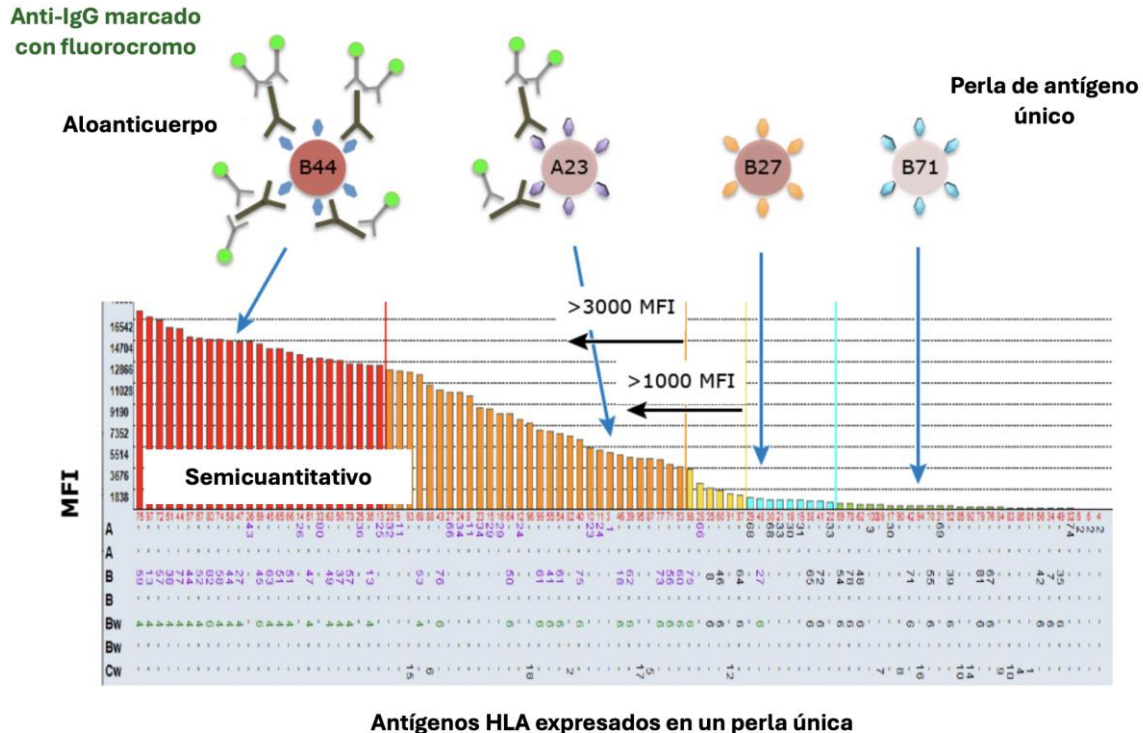


Figura 1. Identificación de anticuerpos HLA usando perla de antígeno único

Yeung, Melissa (2024) Kidney transplantation in adults: Overview of HLA sensitization and crossmatch testing. UpToDate

Esto ha permitido evaluar y caracterizar los ADEs pretrasplante, así como su evolución post trasplante y los ADEs de novo. Esta caracterización posterior al trasplante permitió el reconocimiento de distintos riesgos y tiempos de aparición del rechazo agudo mediado por anticuerpos. Entendiendo ahora que el riesgo que confieren los ADEs preformados (pretrasplante) vs los de novo es diferente.

Además de la tipificación HLA y la determinación de anticuerpos donante específico (ADES), se realizan pruebas cruzadas, existen de 3 tipos, la primera es la menos sensible, se evalúa la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) de ser positiva es indicación absoluta de trasplante y predice un rechazo hiperagudo, esta prueba depende del título/cantidad de DSA presente en el suero, el isotipo de inmunoglobulina y la densidad de la superficie celular del antígeno HLA objetivo. Es posible que el anticuerpo de título bajo, pero potencialmente relevante, no se agrupe con la densidad suficiente para poder activar el complemento y activar el complejo de ataque a la membrana para inducir la lisis celular. La segunda prueba cruzada es mediante citometría de flujo, la cual se realiza al detectar ADES, es se realiza incubando células del donante con el suero del receptor potencial. Si hay ADES, se depositarán en la superficie de la célula diana, La prueba cruzada de citometría de flujo (FCXM) se realiza incubando células del donante con el suero de un receptor potencial. Si hay anticuerpos HLA específicos del donante, se depositarán en la superficie de la célula diana, la unión se realiza añadiendo un reactivo marcado con fluorocromo. El nivel de fluorescencia medido es entonces proporcional a la cantidad de aloanticuerpo unido a la célula diana, posterior a ello se identifica de qué clase de anticuerpo se trata, utilizando anticuerpos monoclonales marcados para identificar células T (CD3) o células B (CD19). (9) Una citometría de flujo positiva no contraindica el trasplante, pero se requiere de un protocolo de sensibilización para llevarse a cabo. La tercera prueba, es más

sensible, consiste en realizar una prueba virtual con Luminex, se requiere conocer los ADES presentes en el receptor, esta último no contraindica el trasplante, pero se considera un riesgo inmunológico alto, con memoria activa, con riesgo de rechazo tanto mediado por anticuerpos como por células T. (5)

Los ADES pretrasplante o preformados con prueba cruzada negativa, que se han asociado con desenlaces negativos como rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) o pérdida del injerto son aquellos con más de 3000 MFI (intensidad media de fluorescencia) o aquellos con especificidad DQ, estos desenlaces se presentan con o sin permanencia de los ADES preformados. (10)

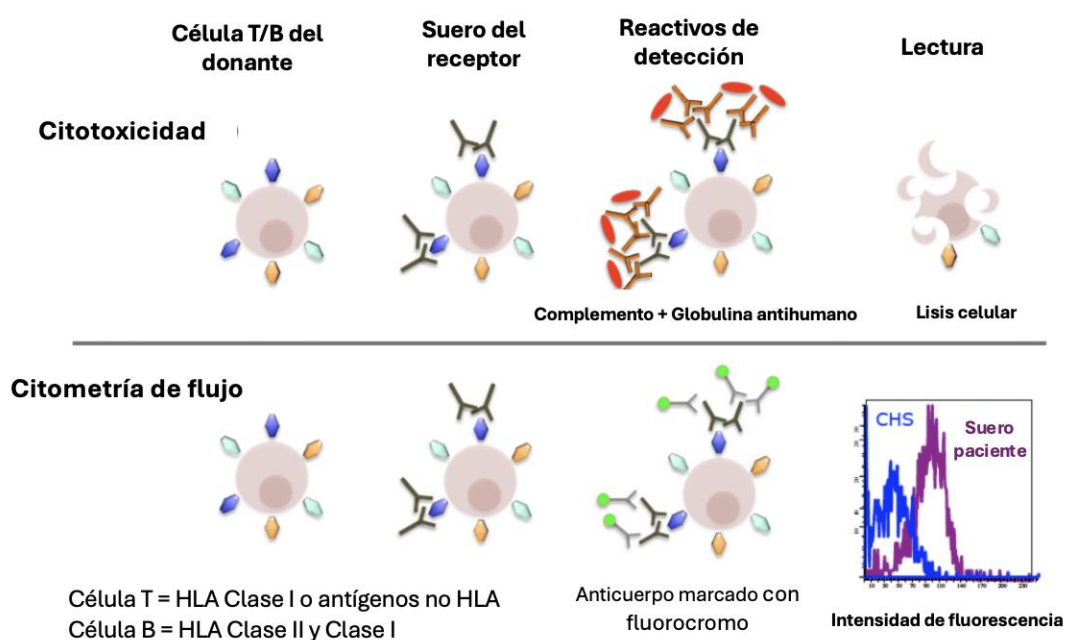


Figura 2. Pruebas cruzadas por citotoxicidad y por citometría de flujo.

Yeung, Melissa (2024) Kidney transplantation in adults: Overview of HLA sensitization and crossmatch testing. *UpToDate*

Incluso en ausencia de rechazo, pacientes con ADES preexistentes tiene una peor sobrevida post trasplante. (11) La presencia de ADEs es clave en el diagnóstico de RAMA de acuerdo con la clasificación de Banff 2019. (12)

En el estudio realizado por Amico y colaboradores, realizado en Suiza y publicado en 2009, se observó que la presencia de ADES pretrasplante aumenta el riesgo de presentar rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) en 55% y falla de injerto del 20%. Sin embargo, también se observó que en el grupo de pacientes con ADES sin rechazo la sobrevida del injerto era similar a los que no tenían ADES. (13)

Por lo que a pesar de conocer esta información, su relevancia clínica aún se encuentra en debate. Varios estudios han demostrado que es la aparición de RAMA asociada a ADEs lo que pone en peligro la supervivencia del injerto renal, ya que pacientes con ADES sin rechazo tiene sobrevida similar en comparación a los que no tienen ADES. (14)

Este efecto contradictorio nos lleva a preguntarnos, ¿Qué es lo que hace que los ADES sean patogénicos, es decir, desarrollen una respuesta inmune y por ende inflamación microvascular que conlleve al rechazo? Considerándose las siguientes posibilidades:

1. Su fuerza, expresada habitualmente en títulos de MFI, dado que teóricamente mayores títulos, se han asociado a mayor capacidad de actividad el complemento y mayor daño tisular. Sin embargo, esta relación dista de ser perfecta. En múltiples estudios se utiliza un punto de corte de MFI clínicamente significativo, mayor a 3,000 para clase I y mayor a 5,000 para clase II. (15)
2. Su capacidad de activar el complemento. En múltiples estudios se ha comparado que los ADES que se unen a C1q tienen mayor riesgo de RAMA, mayor daño tisular con inflamación más extensa, más daño microvascular, endarteritis, glomerulopatía del trasplante y depósitos de C4d lo que conlleva a mayor pérdida del injerto. (16,17)
3. Especificidad. La incompatibilidad a DQ, se ha asociado con mayor persistencia post trasplante, más riesgo de rechazo tanto agudo como crónico y pérdida del injerto. La importancia de estos se ha descrito en diferentes estudios, como el registro ANZDATA donde se incluyeron receptores de trasplante renal del 2004 al 2012, donde los receptores con sin incompatibilidad a DQ tenían un HR para presentar

rechazo del 1.54 (IC 95%: 1.08-2.19) mientras que los que presentan una o dos incompatibilidades tenían en HR de 2.85 (IC 95%: 1.05-7.75), mismos resultados que se ha replicado en estudios posteriores. (18,19)

Por lo anterior, el efecto principal del anticuerpo donador específico dependerá de su especificidad y fuerza. Por lo tanto, la identificación de las características de los ADES asociadas con la aparición de RAMA tendría implicaciones clínicas importantes para el manejo de pacientes altamente sensibilizados, la optimización de la estrategia inmunosupresora y la individualización del seguimiento posterior al trasplante de los receptores de injertos renales.(20)

Además de la respuesta por anticuerpos donante específico HLA, existe respuesta humoral a otros antígenos, es decir anticuerpos no HLA o autoantígenos de tejido específico, en el contexto de trasplante estos se expresan en las células endoteliales y epiteliales, sin embargo la incidencia y repercusión clínica no está del todo entendida, esto se debe principalmente al poco conocimiento de la identidad de los anticuerpos y la falta de ensayos de detección diagnóstica validados. (6)

Habitualmente los anticuerpos detectados dentro de los primeros 3 meses del trasplante se consideran de memoria, es decir correspondientes a la sensibilización previa al trasplante, ya que no está claro que se desarrollen ADEs de novo en los primeros 3 meses de trasplante. (21) Al examinar numerosos estudios que utilizan plataformas de fase sólida, la mediana de aparición de anticuerpos HLA específicos del donante de novo varía de 3,8 y 68 meses. La prevalencia acumulada a los 3 años después del trasplante varía de manera similar del 6% 116 al 38%. Predominando los anticuerpos de clase II.(22)

La alosensibilización significa la formación de anticuerpos contra antígenos que no son nuestros. Cuando estos anticuerpos van dirigidos contra antígenos del HLA, el proceso se conoce como alonsensibilización HLA.

Los anticuerpos HLA usualmente son producidos por eventos alosensibilizantes como lo son transfusiones, embarazos o trasplantes. Los mecanismos subyacentes a los diversos factores sensibilizantes difieren en su presentación de antígenos, duración de la exposición al antígeno, o el uso de agentes inmunosupresores en caso de trasplantes previos. (23)

En un estudio realizado por Pandey y colaboradores, se analizaron 1,066 pacientes, las tasas positivas para L-PRA (clase I y/o II), FC-XM (células T y B) y CDC-XM fueron significativamente mayores en pacientes retrasplantados (73,91%, 100% y 56,52% $p < 0,001$), embarazo con transfusión de sangre (73,33%, 93,33% y 40% $p < 0,001$), embarazo previo solo (57,46%, 70,14% y 18,85% $p < 0,001$), o solo transfusión de sangre (27,33%, 35,55% y 7,33% $p < 0,001$), en comparación con pacientes sin evento sensibilizante (6,17%, 13,58% y 1,09). Concluyendo algo similar a lo observado en la literatura previamente, que el principal factor de riesgo de sensibilización es el trasplante, seguido del embarazo y finalmente transfusión de sangre, aunque si estos dos últimos coinciden aumenta el riesgo de sensibilización. (24)

Los anticuerpos HLA usualmente son producidos por eventos alosensibilizantes como lo son transfusiones, embarazos o trasplantes. Los mecanismos subyacentes a los diversos factores sensibilizantes difieren en su presentación de antígenos, duración de la exposición al antígeno, o el uso de agentes inmunosupresores en caso de trasplantes previos. (23)

Sin embargo, existe la presencia de anticuerpos denominados naturales que no están asociados a estos eventos, los cuales se describieron por primera vez en 1973 y

posteriormente en 1985, sin embargo estos fueron detectados por ensayos basados en citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) por lo que al incorporarse los ensayos en base sólida (luminex) permitió corroborar su existencia.

Al entenderse que estos solamente se pueden presentar en personas sin eventos alosensibilizantes, se entiende que estrictamente estos solo pueden existir en hombres.
(25)

La explicación más probable a este fenómeno es que existe un mimetismo de epítomos de varias secuencias peptídicas presentes en bacterias, fúngicas o virales, así como de ciertas proteínas o alérgenos.(26)

En el estudio realizado por el Dr. Morales Buenrostro y colaboradores, se observó la presencia de anticuerpos anti-HLA en el 63% de 424 hombres sanos donadores de sangre sin antecedentes de alosensibilización.(27) Hasta el momento no existe evidencia de la traducción clínica de estos ADEs de etiología desconocida después del trasplante ni su asociación con eventos de rechazo o sobrevida del injerto.

El grupo del Dr. Sicard en París(28), estudio a dos grupos de pacientes el primero de modo retrospectivo entre el año (2005-2008) fueron 20 hombres en quienes tuvieron ADEs de etiología desconocida al día cero, detectado por ensayos de perlas múltiples, pero detectados por ELISA o pruebas usando citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Por lo que a este grupo se le otorgo una inmunosupresión estándar con basiliximab 20mg al día cero y cuatro.

Posteriormente entre el año 2008-2011 se estudió a 21 hombres sin historia de eventos alosensibilizantes con presencia de ADEs de etiología desconocida al día cero de trasplante detectados por luminex, quienes se catalogaron como alto riesgo inmunológico, recibiendo un protocolo de desensibilización post trasplante el cual consistió en recibir globulina anti

timocito de conejo por 5 días e inmunoglobulina policlonal intravenosa mensual durante 4 meses post trasplante, quienes tenían MFI > 1000 además se otorgó una dosis de rituximab (375mg/m²) y 5 sesiones de plasmaféresis. Ambos grupos recibieron mantenimiento con inhibidor de calcineurina, micfenolato de mofetilo y prednisona.

En el seguimiento de los ADEs al año de trasplante, durante el mes 0 y el mes 3, el 53.7% disminuyeron el 17.1% aumentó y el 29.2% se mantuvo igual. Durante el mes 3 y 12 el 60.6% se mantuvo estable (de estos 1/3 con MFI de 0), 33.3% descendieron y el 6.1% aumentaron. Ninguno desarrollo ADEs de novo. En este estudio los anticuerpos más frecuentes fueron de clase II con especificidades DP01, DQ7 y DR4, que fueron los mismos encontrados en el estudio del Dr. Buenrostro.

En cuanto a rechazo, se presentaron 13 casos en el primer año, siete eventos de rechazo agudo celular (4 clínicos y 3 subclínicos) y seis RAMA 4 clínicos y 2 subclínicos de estos, 5 fueron CD4 negativo y fueron clasificados como grado II de la clasificación de Banff.

Finalmente concluyeron que sus resultados sugieren que los ADEs de etiología desconocida, presentes el día del trasplante, se deben considerar patogénicos, incluso como MFI a títulos bajos y que estos pueden inducir rechazo. Sin embargo, en los casos que hubo rechazo, este tuvo adecuada respuesta a tratamiento y una evolución favorable al injerto.

En general la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) se presenta entre 3-12% (29) y este puede aumentar hasta en un 50% en pacientes altamente sensibilizados. En el periodo post trasplante el riesgo depende de la exposición y el régimen de inmunosupresión. (30)

Hasta el momento el estándar de oro para el diagnóstico de rechazo, es la biopsia renal, estas se pueden hacer en el contexto de disfunción del injerto o de manera protocolizada de acuerdo al riesgo inmunológico pretrasplante, en nuestro centro se realiza biopsia renal protocolizada a los 3 meses en todos los pacientes con alto riesgo inmunológico, lo cuales son aquellos que tengan con memoria activa, es decir, presencia de ADEs pretrasplante, así como riesgo de memoria latente, es decir, retrasplante, también se consideran de alto riesgo aquellos con un PRA alto e incompatibilidad ABO, y los que hayan cursado con una isquemia fría mayor a 14 horas.

El diagnóstico histopatológico se interpreta utilizando la clasificación de Banff, la cual se desarrolló en 1990 y desde entonces ha pasado por múltiples actualizaciones y revisiones, siendo la más reciente la actualización de 2022. (31) Para el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos, en las últimas actualizaciones, tanto Banff 2019 como 2022, se requiere la evidencia de daño tisular, el cual se determina como inflamación de la microvasculatura con la presencia de glomerulitis, su abreviatura es “g” y se la da un puntaje de acuerdo a su presencia 0 es ausente, 1 es del 25%, 2 es entre el 25-75% y 3 >75%, el otro marcador de inflamación microvascular es la capilaritis peritubular, su abreviatura es “ptc” y su puntaje depende de la cantidad de leucocitos en los capilares peritubulares, menos de 3 leucocitos se da un puntaje de 0, entre 3-4 leucocitos un puntaje de 1, 5-10 leucocitos es de 2 y más de 10 leucocitos es 3. Tanto en glomerulitis como en capilaritis peritubular, así como en el resto de parámetros evaluados en Banff el puntaje máximo es de 3. Entonces para determinarse la presencia de inflamación microvascular, se define como la combinación de $g + ptc \geq 2$, en ausencia de glomerulonefritis de novo, y en caso de presentarse concomitantemente con un proceso infeccioso o rechazo limítrofe, con una es necesario una $g \geq 1$. También se consideran marcadores de daño tisular, la presencia de arteritis de la íntima o transmural, con abreviatura “v” ($v > 0$), así como la presencia de

microangiopatía trombótica y lesión tubular aguda en ausencia de otra etiología de la misma.

De presentarse una inflamación microvascular ($g + ptc \geq 2$) con además ADEs positivos y la presencia de C4d por inmunohistoquímica en los capilares peritubulares o en vasa recta, es concluyente con rechazo agudo mediado por anticuerpos tanto en Banff 2019 como en 2022. Estos últimos marcadores se reflejan la interacción del anticuerpo con el endotelio, y se se pueden sustituir uno con otro, por lo tanto ($g + ptc \geq 2$) con C4d > 0 es diagnóstico de rechazo tanto en Banff 2019 como en 2022, así como ($g + ptc \geq 2$) con ADEs positivos es diagnóstico de rechazo tanto en Banff 2019 como en 2022.

La diferencia radica, que en Banff 2019 si se tenía inflamación microvascular ($g + ptc \geq 2$) con C4d y ADEs negativos se descartaba el diagnóstico de rechazo y Banff 2022, se le da el termino de inflamación microvascular ADEs/C4d negativo, como un nuevo fenotipo.(32)

Respecto a los anticuerpos donante específico, la definición de positividad de HLA-DSA no está bien definida. El Grupo de Trabajo de Sensibilización en Trasplantes: Evaluación de Riesgos (STAR) propuso un valor de corte de MFI de 1400 para estratificar la presencia o ausencia de ADEs-HLA, al tiempo que enfatiza que SAB MFI no puede considerarse como un ensayo cuantitativo. Sin embargo, no existe consenso. Aún falta saber si los anticuerpos débilmente detectables (es decir, con valores de MFI entre 500 y 1400) pueden considerarse causales en presencia de inflamación microvascular, lo que se complica aún más por la variación entre los ensayos y los laboratorios. Además, no está claro si el HLA-DSA detectable previo debe considerarse como un criterio positivo en pacientes con HLA-DSA negativo, ya que el HLA-DSA resuelto se asocia con un mejor pronóstico del aloinjerto en comparación con el HLA-DSA persistente.(33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En receptores de trasplante renal, ¿Existe diferencia en la tasa de rechazo en los receptores de trasplante renal que tienen anticuerpos donante específico con eventos de alosensibilización clásicos al compararlos con los que tienen anticuerpos donante específico sin eventos alosensibilizantes clásicos.

JUSTIFICACIÓN

En los pacientes que se encuentran en protocolo de trasplante, se realizará de manera rutinaria la tipificación HLA, la determinación de un panel reactivo de anticuerpos de clase I y clase II, donde en ocasiones se documenta la presencia de anticuerpos donante específico, de lo cual depende una posible prueba cruzada positiva ya sea por citotoxicidad, la cual contraindica el trasplante o por citometría de flujo la no lo contraindica pero le confiere un riesgo mayor de rechazo y requiere de un periodo de desensibilización previo al trasplante. De manera tradicional se ha descrito que los pacientes que presentan anticuerpos es porque han presentado un evento de alosensibilización clásico como lo es un embarazo, una transfusión o un trasplante, sin embargo existe un grupo de pacientes que presenta estos anticuerpos sin haber presentado eventos de alosensibilización clásicos. Hasta el momento no se ha realizado algún estudio que comparé los desenlaces post trasplante en pacientes con dichos anticuerpos al ser comparados con receptores que tengan eventos alosensibilizantes clásicos.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos, en receptores de trasplante renal pacientes con anticuerpos preformados al compararlos de acuerdo con la exposición de eventos de alosensibilización clásicos.

Objetivos secundarios

- a) Evaluar la dinámica post trasplante de los anticuerpos preformados al compararlos de acuerdo a la exposición de eventos de alosensibilización clásicos.
- b) Comparar la dinámica y desenlaces en los receptores de trasplante renal con anticuerpos preformados de acuerdo al tipo de exposición alosensibilizante clásico
- c) Comparar la incidencia de anticuerpos donante específico de novo entre los grupos
- d) Comparar la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal, ambispectivo y prolectivo.

Población objetivo:

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología con trasplante renal.

Criterios de inclusión:

- Receptores de ambos géneros con edad mayor o igual a 18 años
- Prueba por linfocitotoxicidad negativa
- Trasplante ABO compatible

Criterios de exclusión:

- Trasplante fuera de Instituto Nacional de Cardiología
- Trasplante multiorgánico
- Pacientes que requiera terapia de desensibilización

Criterios de eliminación

- Evento de alosensibilización posterior al trasplante
- Información incompleta
- Pérdida del seguimiento

Tamaño de la muestra

Considerando un poder del 80% con un nivel de confianza del 95% y tomando en cuenta una tasa de rechazo del 17% en el grupo con anticuerpos donante específico pretrasplante y con una diferencia de riesgo entre los grupos del 8%, se estimó un tamaño muestral del 32 pacientes en cada grupo.

Variables:

- Dependiente: Rechazo agudo mediado por anticuerpos en biopsia de protocolo usando la clasificación de BANFF vigente al momento del estudio.
- Independiente: Anticuerpos donante específico-preformados.

PROCEDIMIENTO GENERAL

1. Se seleccionaron de manera consecutiva pacientes con trasplante renal realizado entre el 2019 y el 2024. Se dividieron en 3 grupos de acuerdo a la presencia de anticuerpos donante específico preformados, el primer grupo es un grupo control donde se incluyeron pacientes sin anticuerpos preformados, el siguiente grupo corresponde a los pacientes con anticuerpos preformados con antecedente de eventos alosensibilizantes

clásicos y el último grupo incluye a los pacientes con anticuerpos preformados sin antecedente de eventos alosensibilizantes clásicos.

2. Los estudios de histocompatibilidad se realizaron en el laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se realizó tipificación HLA A/B/C/DRB/DQB/DPB, mediante tipificación molecular PCR- SSP (Luminex). Respecto a los receptores de donantes vivos se analizó suero histórico y actual y para los receptores de donante fallecido se analizó suero histórico (no mayor a 6 meses) o el más reciente en caso de alosensibilización. Se consideró como positivo a anticuerpo donante específico, al tener una medición mayor a 500 MFI por perla de antígeno único (SAB).
3. La inmunosupresión usada fue la establecido de acuerdo al riesgo de respuesta aloinmune al injerto usado en nuestro centro, el cual se basa en propuesto por el grupo de trabajo para la evaluación del grado de sensibilización en trasplante (STAR) que consiste en un esquema de inducción basado en esteroide a altas dosis y basiliximab en pacientes sin memoria activa (sin anticuerpos donante específico) y sin memoria latente (primer trasplante) con un tiempo de isquemia fría menor a 14 horas y en pacientes con memoria activa (con anticuerpos donante específico) y con memoria latente (trasplante previo), con un tiempo de isquemia fría mayor a 14 horas, la inducción se realizó con timoglobulina calculada a 4.5mg/kg dividida en 3 dosis. El mantenimiento fue con triple esquema, con inhibidor de calcineurina, en su totalidad con tacrolimus y micofenolato de mofetilo.
4. A los 3 meses fue la primera evaluación donde se realizó determinación de estudios de laboratorio para valorar la función renal (creatinina, nitrógeno de urea y determinación de proteinuria en orina de 24 horas) así como la medición de niveles de tacrolimus (fue el principal agente inmunosupresor usado), además se realizó biopsia renal percutánea, así como la determinación de anticuerpos donante específicos.

5. De presentar indicación de biopsia en otra temporalidad, esta se realizó, así como la determinación de anticuerpos donante específico.
6. A los 12 meses, nuevamente se repitió lo realizado en la primera evaluación, es decir, determinación de estudios de laboratorio para valorar la función renal (creatinina, nitrógeno de urea y determinación de proteinuria en orina de 24 horas), medición de niveles de tacrolimus, biopsia renal percutánea y determinación de anticuerpos donante específicos.
7. Las biopsias se procesaron de manera habitual, la revisión de las biopsias se realizaron por un mismo nefropatólogo, el diagnóstico de rechazo se realizó basado en los criterios de BANFF vigentes al momento de la revisión de la biopsia.
8. En caso de haber presentado rechazo, el tratamiento se realizó de acuerdo con las prácticas habituales del Instituto Nacional de Cardiología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se describieron de acuerdo a su tipo y distribución como n (%), media $\pm$ desviación estándar o mediana (25-75%).

Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov.

La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher de acuerdo al número esperado.

Las variables cuantitativas se compararon mediante Anova para muestras independientes o Kruskal-Wallis de acuerdo a su distribución.

La evolución de los ADEs en el periodo post-trasplante se evaluó mediante McNemar, Anova para muestras repetidas o suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo a la conveniencia del tipo de variable y su distribución. La supervivencia del injerto y libre de rechazo se censuraron para muerte.

Se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier con la prueba de Log-rank y de manera multivariada con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se evaluó el principio de riesgos proporcionales mediante un método gráfico y un método estadístico. Se consideró estadísticamente significativos los valores de $p < .05$.

Para el análisis estadístico se empleará el paquete estadístico Stata MP V 14.1.

ASPECTO ÉTICOS

El presente proyecto se conformó de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la 64a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, además de códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, título segundo "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 16 durante este estudio se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación. De acuerdo con el Artículo 17, fracción I, se considera a esta investigación como "sin riesgo", debido a que los datos de interés se obtuvieron mediante lo constatado en el expediente clínico, por lo que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de los sujetos.

Esta investigación y todos sus procedimientos de estudio se apegaron a las normas éticas, 26 al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los principios de la "Declaración de Helsinki" (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) y se respetaron cabalmente los

principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont; donde el investigador garantiza que:

- a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b) El protocolo se sometió a evaluación por el comité de Investigación de la Unidad Médica del Instituto Nacional de cardiología Ignacio Chávez.
- c) Se utilizó consentimiento informado para la realización de biopsia renal percutánea.
- d) Se guardó la confidencialidad de las personas, y no se obtuvo ningún beneficio para los participantes.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos humanos:

- Investigador principal y asesor metodológico: Dr. Cesar Flores Gama
- Investigador asociado: Dra. Elisa Mendoza Ramírez, Médico residente de 3er año de la especialidad de nefrología.

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos físicos

- Expedientes clínicos en su forma física y electrónica
- Sistema informático de captura y análisis de datos (Microsoft Excel, paquete estadístico Stata MP V 14.)
- Sistema informático de escritura (Microsoft Word, Adobe Acrobat PDF)
- Computadora.

RESULTADOS

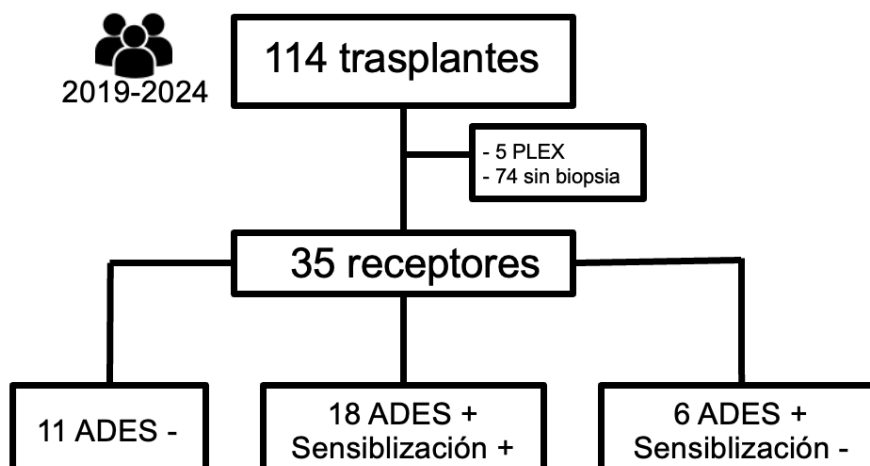


Figura 3. Diagrama de flujo

Tabla 1. Características basales.

Características	Total (N=35)	Sin ADEs (N=11)	Con ADEs + Sensibilización + (N=18)	Con ADEs + Sensibilización – (N=6)	Valor p
Edad (años)	29 (26-37)	27 (24-32)	30 (26-40)	31 (29-37)	0.35
Mujeres	21 (60%)	7 (63.6%)	14 (77.8%)	0	0.003
Peso	62.2 ± 12.9	57.3 ± 8.9	62.6 ± 12.4	75.6 ± 17.2	0.03
Etiología					0.67
END	20 (57.1%)	5 (45.5%)	11 (61.1%)	4 (66.7%)	
DM2	3 (8.6%)	0 (0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	
Glomerulopatías	8 (22.9%)	4 (36.4%)	3 (16.7%)	1 (16.7%)	
Otros	4 (11.4%)	2 (18.2%)	2 (11.1%)	0 (0%)	
Hipertensión arterial	28 (80%)	9 (81.8%)	15 (83.3%)	4 (66.7%)	0.73
Terapia sustitutiva					0.18
Anticipado	4 (11.4%)	1 (9.1%)	1 (5.6%)	2 (33.3%)	
HD/HDF	22 (62.9%)	6 (54.6%)	14 (77.8%)	2 (33.3%)	
DP	9 /25.7%)	4 (36.4%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	
Tiempo en TRR (meses)	26 (12-40)	22 (13-32)	27 (16-41)	7.5 (4.5-12-5)	0.04
Donante fallecido	16 (45.7%)	6 (54.6%)	9 (50%)	1 (16.7%)	0.36
KDPI	38.2 ± 25.3	45.8 ± 23.7	30.7 ± 26.1	60	0.38
Isquemia fría (minutos)	942.5 (813.5-1081.5)	1049 (993-1088)	875 (807-1020)	744	0.14
Diferencia de edad D-R	11 (4-24)	16 (3-23)	7.5 (5-25)	8 (3-24)	0.89
Riesgo de CMV					0.62
Intermedio	11 (31.4%)	5 (45.5%)	5 (27.8%)	1 (16.7%)	
Alto	22 (62.9%)	6 (54.6%)	11 (61.1%)	5 (83.3%)	
Muy alto	2 (5.7%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	

ADEs: Anticuerpos donante específico, END: Etiología no determinada, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HD: Hemodiálisis, HDF: Hemodiafiltración, DP: Diálisis peritoneal, TRR: Terapia de reemplazo renal, KDPI: Kidney Donor Profile Index, D-R: Donante-Receptor, CMV: Citomegalovirus.

Se analizaron un total de 35 pacientes, durante el periodo del 2019 al 2024, se dividieron en 3 grupos de acuerdo con la presencia de anticuerpos donante específico, la cual se determinó como positiva con valores de MFI > 500, en la valoración del periodo pretrasplante o se presentaran en los primeros 3 meses considerando es raro la presencia de anticuerpos de novo en este periodo. Por lo anterior en el primer grupo se encuentran los pacientes sin ADEs, en el segundo y tercer grupo ambos con presencia de ADEs, estos fueron divididos de acuerdo con eventos de alonsesibilización clásicos.

La edad fue similar en los 3 grupos, en general todos adultos jóvenes, con promedio del total de cohorte fue de 29 años, con un rango de 26 a 37 años, en su mayoría fueron mujeres, exceptuando el grupo con eventos de alosensibilización no clásicos ya que por riesgo de embarazo previo no documentado se excluyeron a las mujeres, hubo una diferencia significativa en cuanto al peso ($p=0.03$) considerando el tercer grupo corresponde exclusivamente a hombres. Respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica poco más de la mitad de la cohorte fue por etiología no determinada, seguida de glomerulopatías, en su mayoría (80%) tenían hipertensión arterial sistémica previa al trasplante. En cuanto a la terapia de reemplazo renal, más de la mitad de los pacientes se encontraban en hemodiálisis o hemodiafiltración, seguida de diálisis peritoneal, únicamente 4 pacientes correspondiente al 11% del total fueron anticipados, se observó una diferencia significativa en el tiempo de estancia en terapia de reemplazo renal, siendo menor en el grupo con ADEs sin eventos de alosensibilización clásica (7.5 meses vs 27 meses en el grupo con ADEs con eventos de alosensibilización clásica y 22 en el grupo sin ADEs). En un porcentaje cercano al 50% fueron trasplantes de donador fallecido, con un KDPI (Kidney Donor Profile Index) menor a 80% en todos los pacientes, con un promedio del $38.2\% \pm 25.3$, con una isquemia fría promedio prolongada en todos los pacientes, con una mediana 942.5 minutos con un rango de 813.5-1081.5 minutos. El riesgo de desarrollar infección o enfermedad por citomegalovirus (CMV), fue alto en la mayoría de la cohorte, considerando que la

mayoría de los pacientes tenían memoria para CMV y en su mayoría la inducción fue con timoglobulina (62.9%).

Tabla 2. Alosensibilización previa al trasplante.

Características	Total (N=35)	Sin ADEs (N=11)	Con ADEs + Sensibilización + (N=18)	Con ADEs + Sensibilización – (N=6)	Valor p
Embarazo	14 (40%)	5 (45.5%)	9 (50%)	0 (0%)	0.11
Transfusión	15 (42.9%)	3 (27.7%)	12 (66.7%)	0 (0%)	0.009
Trasplante previo	1 (2.9%)	0	1 (5.6%)	0 (0%)	1
Alosensibilización clásica	21 (60%)	6 (54.6%)	15 (83.3%)	0 (0%)	0.001
Alergia a medicamentos	6 (17.1%)	1 (9.1%)	5 (27.8%)	0 (0%)	0.27
Inmunizaciones	22 (62.9%)	6 (54.6%)	10 (55.6%)	6 (100%)	0.13

La alosensibilización previa al trasplante, estadísticamente significativa ($p=0.001$) al ser necesaria no tener la misma para el grupo 3, el total de la cohorte el 60% presento un evento de sensibilización clásica, en el grupo que no desarrollo anticuerpos donante específico predominó el embarazo seguido de transfusiones, sin existir ningún paciente con un trasplante previo, en el grupo con ADEs, predominaron las transfusiones, posteriormente la historia de embarazo y solo un paciente con retrasplante. Respecto a los posibles eventos de alosensibilización previa no clásicos como alergias e inmunizaciones estas no fueron diferentes entre los grupos, aunque destaca nadie del tercer grupo tenía historia de alergias a medicamentos y el 100% había recibido vacunación en el año previo al realizar tipificación HLA.

Tabla 3. Histocompatibilidad e inmunosupresión pre trasplante.

Características	Total (N=35)	Sin ADEs (N=11)	Con ADEs + Sensibilización + (N=18)	Con ADEs + Sensibilización – (N=6)	Valor p
Compatibilidades	6.2 ± 3.1	6.7 ± 3.5	5.6 ± 3.1	6.8 ± 2.8	0.57
PRA I (%)	2% (0-7)	2% (0-7)	3.5% (1-8)	0.5% (0-1)	0.04
PRA II (%)	3 % (0-6)	0% (0-4%)	4% (1-5)	5.5% (1-9)	0.2
Carga de MFI	1368 (1077-2487)	0	1384 (1047-2310)	1352 (1251-2487)	0.52
ADEs Clase I		N/A	6 (33.3%)	1 (16.7%)	0.35*
ADEs Clase II		N/A	9 (50%)	5 (83.3%)	
ADEs Clase I y Clase II		N/A	3 (16.7%)	0 (0%)	
Inmunosupresión					
Inducción con timoglobulina	22 (62.9%)	4 (36.4%)	13 (72.2%)	5 (83.3%)	0.11
Dosis total	259 ± 76	231 ± 107	275 ± 49	239 ± 113	0.51
Dosis por kg	4.1 ± 1.1	3.9 ± 1.7	4.4 ± 0.3	3.3 ± 1.6	0.15

PRA: Panel reactivo de anticuerpos, ADEs: Anticuerpos donante específico.

Respecto a las pruebas de histocompatibilidad, el número de compatibilidades entre los grupos fueron similares, con una media de 6.2 ± 3.1 , en general el PRA tanto de clase I como de clase II fue menor al 30% en los 3 grupos, destacando un PRA de Clase I más bajo en el grupo sin ADEs sin eventos de sensibilización ($p=0.04$). La carga de MFI definida como la suma de los títulos de MFI del total de los ADEs, fue similar entre los grupos y no existió una diferencia en cuanto a la clase de anticuerpos.

Tabla 4. Función renal post trasplante

Características	Total (N=35)	Sin ADEs (N=11)	Con ADEs + Sensibilización + (N=18)	Con ADEs + Sensibilización – (N=6)	Valor p
Cr basal, mg/dl	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.2	0.11
TFGe basal, ml/min/1.73m ² SC	68.3 ± 19.8	70.8 ± 19.2	69.6 ± 21.8	60.2 ± 14.4	0.54
IPC basal, g/g	0.21 (0.14-0.31)	0.3 (0.21-0.37)	0.2 (0.14-0.27)	0.09 (0.07-0.2)	0.11
Cr a los 3 meses, mg/dl	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.08
TFG a los 3 meses, ml/min/1.73m ² SC	68.4 ± 23.5	70.8 ± 22.7	72.7 ± 20.5	51.4 ± 29.38	0.14
IPC a los 3 meses, g/g	0.13 (0.09-0.24)	0.12 (0.08-0.2)	0.17 (0.1-0.27)	0.14 (0.12-0.15)	0.38
Niveles de tacrolimus a los 3 meses	9.6 ± 2	10.2 ± 2	9.2 ± 2.1	10.0 ± 1.5	0.4
Cr al año, mg/dl	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.2	0.07
TFGe al año, ml/min/1.73m ² SC	72.1 ± 20.6	72.9 ± 21.5	73.1 ± 23.4	68.5 ± 12.9	0.9
IPC al año, g/g	0.14 (0.09-0.20)	0.11 (0.1-0.17)	0.16 (0.1-0.2)	0.1 (0.04-0.17)	0.34
Niveles de tacrolimus al año	9.3 ± 1.1	9.7 ± 1.1	9 ± 1.2	9.3 ± 0.6	0.31

Cr: Creatinina, TFG: Tasa de filtrado glomerular estimada, IPC: Índice proteinuria/creatinuria.

Respecto a su función renal post trasplante, se evaluaron 3 variables, creatinina, tasa de filtrado glomerular estimada, calculada mediante CKD – EPI por creatinina (2021) y proteinuria mediante recolección de orina de 24 horas, reportada con índice proteinuria/creatinuria (IPC), estas variables fueron medidas en en 3 momentos, de forma basal la cual fue definida como la creatinina más baja post trasplante, misma con la que se calculó la TFGe y la proteinuria con la primera recolección de orina, a los 3 y 12 meses.

La creatinina basal en el total de la corte fue 1.3 ± 0.3 , con resultados similares en las otras dos mediciones, al observar los resultados por grupos se observa creatinina más elevada en el tercer grupo, tanto en el momento basal, a los 3 meses y al año, por ende, con TFGe

estimada menor en este grupo, sin embargo, al realizar una regresión logística respecto al género no se observó una diferencia.

La proteinuria, en el total de la cohorte fue de 0.21 con un rango de 0.14-0.31 de forma basal, disminuyendo a 0.14 a 0.09-0.20 al año post trasplante, en el análisis por grupos fue menor en el grupo con ADEs pretrasplante sin eventos de sensibilización sin alcanzar significancia estadística.

Respecto a los niveles de tacrolimus, no hubo diferencia entre los grupos, tanto en la medición a las 3 como 12 meses, observándose con un promedio por arriba de lo esperado para su tiempo de trasplante en la determinación al año.

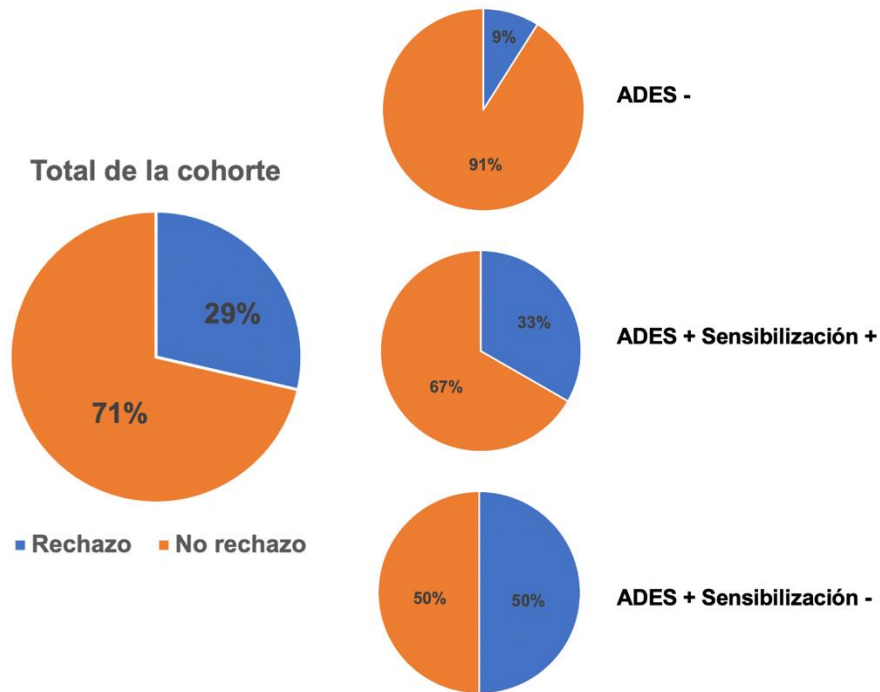
Respecto a la frecuencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos, representada en la tabla 5 y figura 4, en el periodo post trasplante fue del 29% en el total de la cohorte, siendo menor en el grupo sin ADEs (9%), seguido del grupo con ADEs pretrasplante y eventos de sensibilización (33%) y finalmente con mayor frecuencia en el grupo con ADEs pretrasplante sin eventos de sensibilización (50%) aunque sin significancia estadística.

Tabla 5. Rechazo y lesiones histopatológicas de la clasificación de Banff.

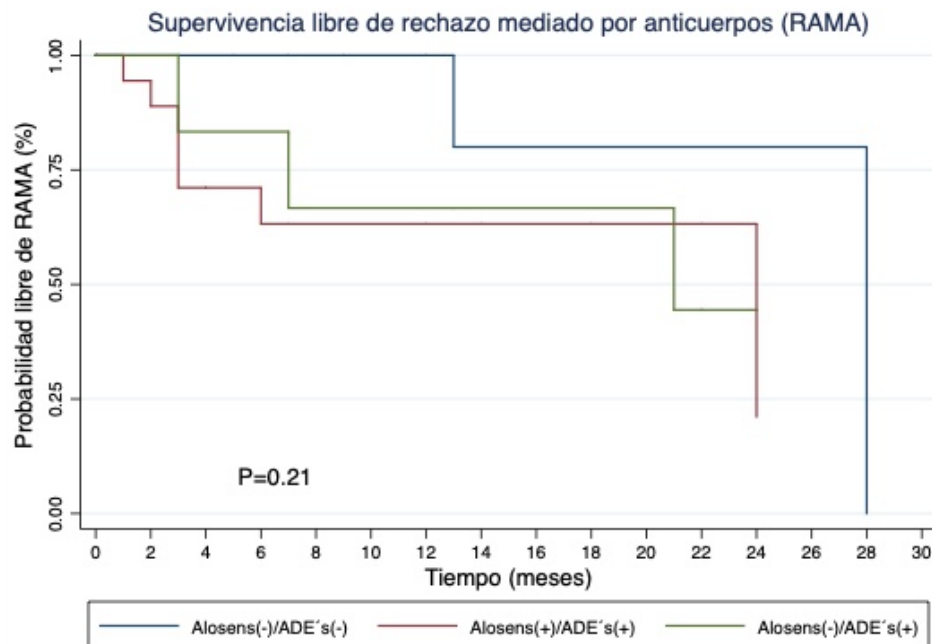
Características	Total (N=35)	Sin ADEs (N=11)	Con ADEs + Sensibilización + (N=18)	Con ADEs + Sensibilización – (N=6)	Valor p
g > 0	19 (54.3%)	3 (27.3%)	11 (61.1%)	5 (83.5%)	0.07
ptc > 0	12 (34.3%)	2 (18.2%)	8 (44.4%)	2 (33.3%)	0.39
g + ptc 2	12 (34.3%)	2 (18.2%)	8 (44.4%)	2 (33.3%)	0.39
v > 0	2 (5.7%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0.67
i > 0	12 (34.3%)	3 (27.3%)	8 (44.4%)	1 (16.6%)	0.45
t > 0	11 (31.4%)	2 (18.2%)	8 (44.4%)	1 (16.6%)	0.29
mm > 0	4 (11.4%)	1 (9.1%)	2 (11.1%)	1 (16.6%)	1
ci > 0	10 (28.6%)	4 (34.6%)	6 (33.3%)	0 (0%)	0.35
ct > 0	10 (28.6%)	4 (34.6%)	6 (33.3%)	0 (0%)	0.35
cv > 0	2 (5.7%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0.67
ah > 0	7 (20%)	2 (18.2%)	3 (16.6%)	2 (33.3%)	0.73
Fibrosis >10 %	9 (25.7%)	4 (34.6%)	5 (27.7%)	0 (0%)	0.31
RAMA	10 (28.6%)	1 (9.1%)	6 (33.3%)	3 (50%)	0.26

g: glomerulitis, ptc: capilaritis peritubular, v: endarteritis, i: inflamación intersticial, t: tubulitis, mm: expansión de la matriz mesangial, ci: fibrosis intersticial, ct: atrofia tubular, cv: fibrosis vascular con engrosamiento de la íntima, ah: hialinosis arteriolar, RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Figura 4. Rechazo agudo mediado por anticuerpo por grupo.



La supervivencia libre de rechazo fue mayor en el grupo sin anticuerpos preformados, fue mayor respecto a los grupos con anticuerpos preformados independientemente de tener eventos alosensibilizantes clásicos previos al trasplante o no, siendo este desenlace similar en los dos grupos con ADEs.



DISCUSION

La alosensibilización previa al trasplante así como el desarrollo de anticuerpos donante específico siempre se han considerado como un factor de riesgo al desarrollar memoria activa, sin embargo se conoce poca información del desarrollo de anticuerpos en ausencia de eventos de alosensibilización clásica, existen pocos estudios relacionados con el tema, de manera reciente un estudio realizado en México concluyó que el riesgo de desarrollar ADEs de novo así como de rechazo agudo mediado por anticuerpos es mayor en pacientes con ADEs preformados al momento del trasplante independientemente del tipo de evento alosensibilizante, sin embargo en el grupo de pacientes sin eventos alosensibilizantes clásicos, solamente se encuentra un hombre de 25 pacientes clasificados en esta categoría, sin poder descartar la historia de abortos inadvertidos. (Huanca-Laura M et al, 2023) Existe otra publicación realizada únicamente en hombres sin eventos alosensibilizantes, donde la frecuencia de rechazo en el primer año post trasplante fue del 14.6%, que es una frecuencia similar a lo reportado en otras poblaciones no sensibilizadas. (Sicard A, et al, 2014). En nuestro estudio incluimos únicamente hombres en el grupo sin eventos alosensibilizantes clásicos y observamos que el riesgo de rechazo fue incluso mayor, que el de los pacientes sensibilizados clásicamente, aunque no estadísticamente significativo, concluyendo que a pesar de desconocer el mecanismo de formación de dichos anticuerpos confieren un riesgo similar al de los pacientes con ADEs preformados con alosensibilización clásica.

Dentro del estudio clasificamos a los pacientes con un resultados de ADEs dentro de los primeros 3 meses post trasplante dentro del grupo de ADEs preformados, al saber que la formación de anticuerpos en este periodo refleja el periodo previo al trasplante y no se relacionada con exposición posterior al mismo, ya que se ha descrito que la formación de ADEs de novo se da después de este periodo de tiempo. De analizar la frecuencia de rechazo sin reclasificar a los pacientes de esta forma, es decir, tomar en cuenta únicamente

los ADEs detectados en la valoración pre trasplante, el riesgo de rechazo era mucho mayor, presentando un número superior de rechazos en el grupo sin anticuerpos ni eventos alosensibilizantes previos, lo cual es contradictorio a lo descrito hasta el momento.

Llama la atención que en la clasificación de Banff 2022, se da un nuevo fenotipo de respuesta conocida como inflamación microvascular (MVI) cuando la (g+ptc $\geq$ 1) sin ADEs ni C4d, por lo que no es concluyente con un rechazo mediado por anticuerpos, hasta el momento se desconoce cuál es el pronóstico de esta inflamación, si requiere algún tratamiento o cual será el tipo de vigilancia. En nuestro estudio en el análisis de los 3 meses, se observó un 44% de MVI en el total de la cohorte. Se dará vigilancia y se realizarán estudios subsecuentes con fin el fin de investigación cual es la dinámica y pronóstico que confiere la inflamación microvascular.

Al ser el grupo de anticuerpos donante específico sin eventos alosensibilizantes infrecuente, no alcanzó el número de pacientes calculados para un poder estadístico del 80%, por lo que se requieren estudios posteriores.

REFERENCIAS.

1. Vella JP, Wiseman AC, Hladik G, Yee J. NephSAP Volume 18, Number 5 - Transplantation. Vol. 18, NephSAP Nephrology Self-Assessment Program ®. 2019.
2. Merino M. CARACTERIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA PÉRDIDA DEL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL. TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS. 2019;
3. Parajuli S, Aziz F, Garg N, Joachim E, Mohamed M, Blazel J, et al. Retrospective Study 123 Histopathological characteristics and causes of kidney graft failure in the current era of immunosuppression 134 Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants post-kidney transplantation. World Journal of Transplantation World J Transplant. 2019;9(6):2019–103.
4. Mohan S, Ali Husain MS, McGrath MM, Sheridan AM, Ali Husain S, Armstrong SP, et al. DEPUTY EDITOR, nephSAP GUEST EDITORS SENIOR PROGRAM MANAGER FOR SELF-ASSESSMENT PAST EDITORS FOUNDING EDITORS. Vol. 21. 2022.
5. Morales-Buenrostro LE. Evaluación del riesgo inmunológico. Revista Mexicana de Trasplantes. 2020;9(S1):13–7.
6. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013 Jan 15;95(1):19–47.
7. Gebel HM, Bray RA. HLA antibody detection with solid phase assays: Great expectations or expectations too great? Vol. 14, American Journal of Transplantation. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1964–75.
8. Melissa Y Yeung MF. Kidney transplantation in adults: Overview of HLA sensitization and crossmatch testing [Internet]. 2024. Available from: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/kidney->

tran...ch_result&selectedTitle=4%7E97&usage_type=default&display_rank=4Officialreprint
fromUpToDatewww.uptodate.com

9. Bray RA. Lymphocyte crossmatching by flow cytometry. *Methods in Molecular Biology*. 2013;1034:285–96.
10. Buttigieg J, Ali H, Sharma A, Halawa A. Positive Luminex and negative flow cytometry in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019 Nov 1;34(11):1950–60.
11. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Aug;21(8):1398–407.
12. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep 1;20(9):2318–31.
13. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation*. 2009 Jun 15;87(11):1681–8.
14. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008 Feb;8(2):324–31.
15. Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. Vol. 66, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2015. p. 337–47.
16. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 26;369(13):1215–26.

17. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. Vol. 13, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2018. p. 182–92.
18. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. Vol. 13, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2018. p. 182–92.
19. Louis K, Lefaucheur C. DSA in solid organ transplantation: Is it a matter of specificity, amount, or functional characteristics? Vol. 27, Current Opinion in Organ Transplantation. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 392–8.
20. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Transpl Immunol. 2015 Mar 1;32(2):66–71.
21. Senev A, Lerut E, Van Sandt V, Coemans M, Callemeyn J, Sprangers B, et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2019 Nov 1;19(11):3100–13.
22. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. Vol. 26, Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2015. p. 1489–502.
23. Huanca-Laura M, Marino L, Morales-Buenrostro LE. Efectos de la exposición a factores sensibilizantes y grado de sensibilización pretrasplante en el pronóstico del injerto renal. Revista Mexicana de Trasplantes. 2023;12(3):132–40.
24. Pandey P, Pande A, Mandal S, Devra AK, Sinha VK, Bhatt AP, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in renal transplant cases; a retrospective observation in 1066 cases. Transpl Immunol. 2022 Dec 1;75.
25. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. “Natural” human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. Transplantation. 2008 Oct 27;86(8):1111–5.

26. Ravindranath MH, Kaneku H, El-Awar N, Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI. Antibodies to HLA-E in Nonalloimmunized Males: Pattern of HLA-Ia Reactivity of Anti-HLA-E-Positive Sera. *The Journal of Immunology*. 2010 Aug 1;185(3):1935–48.
27. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. “Natural” human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1111–5.
28. Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, Carmagnat M, Candon S, Thervet E, et al. Outcome of kidney transplantations performed with preformed donor-specific antibodies of unknown etiology. *American Journal of Transplantation*. 2014 Jan;14(1):193–201.
29. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. Vol. 35, *Clinical Transplantation*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
30. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Mar 6;15(3):430–8.
31. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. Vol. 101, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2022. p. 678–91.
32. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Adam BA, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. In: *American Journal of Transplantation*. Elsevier B.V.; 2024. p. 338–49.
33. Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thaunat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. Vol. 101, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2022. p. 692–710.

ANEXOS.

a. Consentimiento informado.

Ciudad de México

Fecha: _____

Consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación titulado:

Título del proyecto: Receptores de trasplante renal con anticuerpos donante específico sin eventos de alosensibilización clásicos: Dinámica y desenlaces.

Nombre del Investigador. César Flores Gama

Departamento de Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ext. 26410

Dirección: Juan Badiano no. col Sección XVI, Del Tlalpan CP 14080

Teléfono: 4433553316

Consentimiento Informado

Se le está invitando a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica para determinar si los receptores de trasplante renal con anticuerpos preformados tienen un riesgo diferente de presentar rechazo mediado por anticuerpos de acuerdo con la exposición a eventos alosensibilizantes clásicos, con el fin de al contar con esta información se puedan tomar medidas terapéuticas distintas a la establecidas actualmente.

Antes de participar en este estudio es necesario que conozca los riesgos y beneficios para que pueda tomar una decisión basada en la información. Este proceso se conoce como "consentimiento informado".

Esta forma de consentimiento le informa acerca del estudio, en el que es posible que usted, desee participar. Por favor, lea la información cuidadosamente y discútala con quien usted desee. Si tiene duda, por favor pregunte al Médico del Estudio o al personal del estudio para que la responda.

Una vez que usted conozca sobre el estudio y las pruebas que se realizarán, se le pedirá, que firme el formulario para que participe en el estudio, su decisión de participar en el mismo es voluntaria, eso significa que usted es libre de decidir participar o no en este estudio. Usted también es libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin ningún motivo. Si decide no participar en el estudio, su atención médica regular no se verá afectada en ningún momento en este centro de atención.

En cualquier momento del estudio, informe a su Médico de Estudio o al personal del estudio si usted presenta algún síntoma inusual.

Propósito y conducción del estudio

Evaluar si los receptores de trasplante renal con anticuerpos preformados tienen un riesgo diferente de presentar rechazo mediado por anticuerpos de acuerdo a la exposición a eventos alosensibilizantes clásicos (los cuales son transfusiones sanguíneas, embarazos o un trasplante previo), con el fin de al contar con esta información se puedan tomar medidas terapéuticas distintas a la establecidas actualmente.

Este estudio iniciará en noviembre 2023 y finalizará en agosto 2024.

El número aproximado de pacientes de 96 en total, con 32 pacientes en cada grupo.

2.- Procedimientos

Si acepta colaborar en este estudio, se realizarán los siguientes pasos:

Recolección de datos: Se obtendrá de la información del expediente electrónico.

Se realizarán estudios de laboratorio y recolección de orina de 24 horas, de manera seriada en el mes 3 y 12.

Se realizará biopsia renal percutánea de manera protocolizada en el mes 3 y 12.

Análisis de datos: Una vez reunida la información, se procesarán los datos obtenidos en programas estadísticos para establecer la diferencia en entre ambos grupos.

Riesgos e inconvenientes

El **riesgo de participar** en este protocolo es mínimo y en general la mayoría de los estudios y procedimientos realizados son parte del estudio y seguimiento habitual de este grupo de pacientes.

Al momento de realizar la flebotomía, es decir, la punción en la vena para obtener la muestra de sangre, la mayoría de las personas sienten un **ligero dolor** al momento de introducir la aguja. También se puede experimentar algo de sensación pulsátil en el sitio después de extraer la sangre. Es **inusual** que se presenten eventos adversos o daño tras una toma de muestra de sangre, sin embargo, algunos de los riesgos son: hematomas (moretones), hemorragia (sangrado) leve, desmayo o lipotimia e infección del sitio puncionado.

Respecto a la biopsia renal percutánea es un procedimiento que siempre y cuando las condiciones del paciente sean estables y no exista contraindicación para la misma. Se realiza guiada por ultrasonido, mediante una punción realizada por una aguja de medida entre 16 y 14G, se obtiene contenido del tejido renal y posteriormente se analizará por medio de la nefropatóloga adscrita al instituto. En general es un procedimiento seguro, aunque presenta un riesgo de complicaciones, en un registro realizado en nuestro instituto el 25% las presentan, en general son menores como dolor, hematomas (moretones) que resuelven espontáneamente, hematuria (sangre en la orina) y únicamente el 2% son mayores, se conoce como mayor las que requieran algún procedimiento como cirugía, procedimiento como embolización o transfusión sanguínea.

Beneficios del estudio

La información que se obtenga de este estudio puede ayudar a desarrollar una estrategia de tratamiento en los receptores de trasplante renal con anticuerpos donante específico preformados sin eventos alosensibilizantes clásicos.

Los resultados le serán informados, en su próxima consulta programada o de manera anticipada en caso de requerir tratamiento, es decir en caso de presentar disfunción aguda del injerto o datos compatibles con rechazo en biopsia protocolizada.

En caso de que se diagnostique un rechazo se dará tratamiento de acuerdo a los protocolos establecidos por el servicio de Nefrología

Costos y compensaciones por participar en este estudio

No se le pagará por su participación en este estudio.

Usted no correrá con ningún gasto durante su participación en este estudio, no se le cobrará por el tratamiento del estudio, ni por los procedimientos o pruebas que se realicen únicamente para efectos de la investigación.

En caso de presentar alguna complicación relacionada al proceso, se atenderán las complicaciones y se le dará manejo y tratamiento requerido, a cargo del servicio de Nefrología.

Aviso de privacidad y consentimiento para el uso de datos personales.

El Dr. César Flores Gamma, el investigador con domicilio en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez ubicado en Juan Badiano no. col Sección XVI, Del Tlalpan CP 14080, es responsable del uso de sus datos personales en términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

El investigador podrá usar (recabar generar, almacenar, transferir) los siguientes datos personales y sensibles del participante del estudio con el fin de desarrollar adecuadamente el estudio, contactarlo para dar seguimiento a su participación, reportar eventos adversos y publicar resultados del estudio. El acceso a sus datos personales quedará restringido al investigador y sus colaboradores, autoridades sanitarias, el Comité de Ética e Investigación y siempre manteniendo estricta confidencialidad de acuerdo con la legislación y demás procedimientos aplicables.

Participación / retiro voluntario

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización.

Su médico del estudio puede retirarlo del estudio en cualquier momento si el o ella siente que mejor para usted. Usted puede ser retirado a) del estudio por cualquiera de los siguientes motivos:

1. Permanecer en el estudio es perjudicial
2. Necesita algún tratamiento no permitido en este estudio
3. No sigue o no puede seguir las instrucciones
4. Queda embarazada
5. El estudio se cancela.

Usted puede discutir más a fondo sobre la atención médica habitual con el médico del estudio. La decisión de retirarse de la investigación no afectará su atención médica.

Las circunstancias para detener el estudio antes del tiempo establecido, serían:

- Cuando se alcance el tamaño muestral
- En caso de que la tasa de complicaciones sea mayor al 10%
- Alcanzar una diferencia mayor al 8% de tasa de rechazo entre ambos.

Preguntas

Usted tiene derecho a hacer preguntas acerca de los riesgos potenciales y/o conocidos de este estudio en cualquier momento. Si en cualquier momento, usted tiene preguntas acerca de este estudio o si usted experimenta una lesión relacionada con la investigación el Dr. César Flores Gama o su representante están disponibles para contestar sus preguntas al teléfono 4433553316.

No firme este documento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

Este consentimiento ha sido revisado por el Comité de Ética en investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Si usted tiene alguna duda con respecto a sus derechos como paciente de investigación, usted puede contactar/comunicarse con Dr. Patricio H. Ortiz Hernández.

Dr. Patricio Heriberto Ortiz Fernández

Presidente del Comité de Ética en Investigación.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ext. 26207

Página de Firmas.

He leído este documento y se me ha explicado su contenido. Entiendo el propósito de este estudio y lo que me sucederá en éste estudio, tal como se me describió en este documento, Entiendo que recibiré una copia de este documento, tal como se firma a continuación.

Al firmar este formato de consentimiento, autorizo el uso, acceso y el compartir mi información médica personal tal como se describe en la sección de “confidencialidad”. Este consentimiento es válido a menos que, y hasta que, yo lo revoque.

_____	_____	_____
Paciente (Nombre completo)	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)

_____	_____	_____
Representante legal (Nombre) si aplica	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)

Firma de Paciente o representante legal

Yo, el que suscribe, he llevado a cabo el proceso de consentimiento informado en detalle al participante cuyo nombre aparece líneas arriba y/o al representante legalmente autorizado del participante,

_____	_____
Nombre y firma de la persona que realiza la explicación del Consentimiento informado.	Fecha (DD/MMM/AAAA)

_____	_____	_____
Testigo 1 (Nombre completo)	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)

_____	_____
Dirección del testigo	Parentesco

_____	_____	_____
Testigo 2 (Nombre completo)	Firma	Fecha (DD/MMM/AAAA)

_____	_____
Dirección del testigo	Parentesco