



## Artículo original

# Desensibilización en trasplante renal. Experiencia en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza» IMSS

Pedro Iván Moreno-Ley,\* José Cruz-Santiago,\* Luis Enrique Álvarez-Rangel,\* Germán Bernáldez-Gómez,\* Guillermo Meza-Jiménez,\* Eunice Nayeli Rivera-Luna\*

\* Departamento de Trasplantes, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS, Ciudad de México.

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia de desensibilización es una alternativa en los pacientes altamente sensibilizados que requieren trasplante renal, en este grupo de pacientes se incrementan los tiempos de espera y la complejidad de la terapia inmunosupresora. El aumento en el número de pacientes sensibilizados es un problema en todos los grupos de trasplante. **Material y métodos:** Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo, realizado entre febrero de 2012 y agosto de 2015 en pacientes de alto riesgo inmunológico que recibieron desensibilización y trasplante renal. La terapia de desensibilización consistió entre cinco y siete sesiones de plasmaférésis + inmunoglobulina G con o sin rituximab. Se determinó la sobrevida del injerto, función renal y sobrevida libre de rechazo agudo a los 6 y 12 meses del trasplante. Análisis estadístico mediante método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes, todos con trasplante renal de donante vivo, con una media de seguimiento de 19 meses. La supervivencia del injerto fue de 95% a los 6 y 12 meses; en cuanto a la función renal, la creatinina sérica a su egreso hospitalario a los 6 y 12 meses fue de 1.00, 1.18 y 1.36 mg/dL respectivamente; la tasa de filtrado glomerular fue de 84.86, 61.21 y 59.68 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al egreso, a los seis meses y al año respectivamente. **Conclusiones:** La terapia de desensibilización previo al trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados permite una sobrevida del injerto y función renal aceptables.

**Palabras clave:** Trasplante renal, desensibilización, rituximab, plasmaférésis, panel reactivo de anticuerpos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Desensitization therapy is an alternative in highly sensitized patients requiring kidney transplantation, in this group of patients waiting times and complexity of immunosuppressive therapy are increased. The increase in the number of sensitized patients is a problem in all transplantation groups. **Material and methods:** Ambispective, observational and descriptive study, conducted between February 2012 and August 2015 in patients at high immunological risk receiving desensitization and renal transplantation. Desensitization therapy consisted of five to seven sessions of plasmapheresis + immunoglobulin G with or without rituximab. Graft survival, renal function and acute rejection-free survival was determined at 6 and 12 months after transplantation. Statistical analysis by Kaplan-Meier method. **Results:** 20 patients, all kidney transplant from a living donor, with a mean follow up of 19 months were included. Graft survival was 95% at 6 and 12 months; in terms of renal function, serum creatinine at their hospital discharge at 6 and 12 months was 1.00, 1.18 and 1.36 mg/dL, respectively; glomerular filtration rate was 84.86, 61.21 and 59.68 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at discharge, six months and one year respectively. **Conclusions:** Desensitization therapy prior to renal transplantation in patients highly sensitized allows acceptable graft survival and renal function.

**Key words:** Kidney transplantation, desensitization, rituximab, plasmapheresis, reactive panel antibodies.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye actualmente el mejor tratamiento para los pacientes con enfermedad renal crónica. Se ha demostrado que mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes y aumenta la expectativa de vida.<sup>1</sup>

En el año de 1952 Jean Dausset describió el complejo de genes de histocompatibilidad en los humanos denominado HLA; lo cual junto con el desarrollo de medicamentos inmunosupresores permitieron el rápido progreso en materia de trasplantes.<sup>2</sup>

Patel y Terasaki<sup>3</sup> en 1969 aportaron la primera evidencia sobre la presencia de aloanticuerpos; en su estudio mostraron la capacidad del suero del receptor de lisar células del donador *in vitro*, lo cual fue asociado a la pérdida del injerto al paso de pocas horas posterior al trasplante. Desde ese momento la presencia de una prueba cruzada positiva secundaria a anticuerpos donante específicos se consideró una contraindicación para el trasplante; sin embargo, las nuevas tecnologías han incrementado las oportunidades para que estos pacientes puedan acceder a un trasplante.<sup>3</sup>

Se denomina sensibilización al desarrollo de anticuerpos en el receptor contra antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad del donador, estos anticuerpos usualmente son anti-HLA clase I, no obstante; también pueden incluir anticuerpos anti-HLA II y anticuerpos no-HLA con frecuencia secundarios al antecedente de trasplantes previos, múltiples transfusiones o embarazos, indicando la presencia de anticuerpos donante específicos.<sup>4,5</sup>

La presencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos tradicionalmente se ha considerado como una contraindicación para el trasplante. Se ha relacionado la presencia de éstos con rechazo hiperagudo, rechazo mediado por anticuerpos, así como una alta incidencia de pérdida del injerto. Se estima que un tercio de los pacientes presentan algún grado de anticuerpos anti-HLA pretrasplante.<sup>3</sup>

De acuerdo con las cifras de la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) en Estados Unidos, los pacientes con enfermedad renal crónica en lista de espera tienen cada vez menor probabilidad de recibir un trasplante conforme presentan un mayor riesgo inmunológico medido por los niveles del panel reactivo de anticuerpos (PRA): 16% por año para los pacientes con PRA entre 10 y 80% y menos de 8% para los pacientes con PRA mayor de 80%.<sup>6</sup> En el Reino Unido 20% de los pacientes en listas de espera para recibir su primer injerto están sensibilizados, al igual que 77%

de los pacientes en espera de un retrasplante, de ellos 30% se encuentran altamente sensibilizados (pacientes con anticuerpos reactivos HLA específicos > 85% en el panel linfocitario).<sup>7</sup> No se cuenta en nuestro país con un registro de este tipo.<sup>8</sup>

La problemática a la que se enfrentan los pacientes sensibilizados ha llevado al desarrollo de terapias de desensibilización, las cuales tienen como objetivo eliminar los anticuerpos anti HLA e incluso llevar a cabo un trasplante en pacientes con incompatibilidad de grupo sanguíneo, disminuyendo la probabilidad de rechazo hiperagudo.<sup>7,9</sup>

### Trasplante renal en pacientes sensibilizados

Los pacientes sensibilizados tienen la opción de someterse a tratamiento de desensibilización, sobre todo ante la presencia de anticuerpos donante específicos. Montgomery et al.<sup>4</sup> determinaron la supervivencia de pacientes en lista de espera versus pacientes con incompatibilidad HLA sometidos a desensibilización y trasplante renal, compararon 211 pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización contra un grupo control de pacientes en diálisis y en lista de espera para trasplante, descubriendo que la supervivencia de pacientes sometidos a desensibilización era mayor (80%) en comparación con los pacientes en lista de espera (51.5%).

Se tienen pocos registros a nivel mundial sobre la sobrevida del injerto a largo plazo; no obstante, algunos estudios han comprobado buenos resultados a corto y mediano plazo. Vo et al<sup>10</sup> reportan una sobrevida del injerto al año cercana a 100% en pacientes transplantados sometidos a protocolo de desensibilización. Algunos estudios sugieren que la sobrevida del injerto ante la presencia de anticuerpos donante específicos incluso con tratamiento de desensibilización disminuye en comparación con los pacientes sin este riesgo inmunológico.<sup>11</sup> De igual manera, la presencia de lesión crónica se vuelve poco a poco un problema más en los pacientes postrasplantados desensibilizados.<sup>12</sup> El trasplante renal en pacientes que presentan anticuerpos anti-HLA posterior al trasplante tiene de cinco a seis veces mayor riesgo de desarrollar rechazo crónico.

### Protocolos de desensibilización

Desde finales de los años 90 han surgido múltiples protocolos de desensibilización en pacientes con alto riesgo inmunológico llevados a trasplante renal.

La mayoría de los protocolos de desensibilización tratan sobre modificaciones en el manejo iniciado en el *Cedars-Sinai Medical Center*<sup>13</sup> basado en altas dosis de inmunoglobulina G intravenosa (IVIG) o plasmaféresis con dosis bajas de inmunoglobulina G iniciada en el hospital Johns Hopkins con o sin uso de rituximab.<sup>14</sup>

### Inmunoglobulina

La inmunoglobulina G intravenosa (IVIG) modula la respuesta alóinmunitaria por diversos mecanismos, no se conoce con exactitud cuál de estos mecanismos regula los efectos antihumorales en humanos. La IVIG tiene la ventaja de reducir el riesgo de infecciones posterior al tratamiento con plasmaféresis al sustituir las inmunoglobulinas removidas por este tratamiento.<sup>15</sup>

Las inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas han logrado reducir la tasa de anticuerpos circulantes, mostrando en ocasiones respuestas parciales y variables entre cada paciente. Algunos protocolos están basados en el uso de inmunoglobulina IgG a dosis de 2 g/kg de peso previo al trasplante, el efecto es demostrable posterior a algunos minutos de su administración.<sup>16</sup> Variados estudios muestran la efectividad del uso de inmunoglobulina combinado con otras modalidades como el empleo de plasmaféresis y drogas inmunosupresoras con buenos resultados en trasplante renal.<sup>17,18-20</sup>

### Plasmaféresis

Se ha utilizado la plasmaféresis como herramienta para remover los anticuerpos circulantes e inmuno-complejos para el tratamiento de enfermedades sistémicas y renales desde los años 70.<sup>15</sup> Estudios realizados en pacientes con enfermedad de Goodpasture y lupus eritematoso sistémico demostraron la primera evidencia de que posterior al cese de las sesiones de plasmaféresis, ocurre un rebote con incremento progresivo en los niveles de anticuerpos, lo cual incluso hoy en día continúa siendo una barrera en el tratamiento desensibilizante.

Por lo anterior la plasmaféresis se considera actualmente una técnica complementaria al uso de inmunoglobulinas para disminuir la tasa de anticuerpos.<sup>21,22</sup>

### Rituximab

Rituximab es un anticuerpo murino monoclonal dirigido contra la molécula CD20 presente en las superficie

de las células B. Este fármaco depleta las poblaciones de células B que expresan CD20 vía citotoxicidad por complemento.<sup>15</sup> La molécula CD20 no se encuentra en las células B precursoras o en las células plasmáticas maduras, por lo cual no previene la regeneración de las células B de sus precursores. Varios grupos han reportado la reducción en los niveles de anticuerpos donante específicos. Se tienen reportes del uso de rituximab en combinación con IVIG y plasmaféresis como tratamiento de desensibilización, tal como el estudio reportado por Thielke et al.<sup>23</sup> con una supervivencia del injerto de 93% al año y de 81% a los dos años.

### Estrategias de desensibilización

A continuación se encuentran las terapias de desensibilización de uso más frecuente en la actualidad:

- Plasmaféresis con dosis bajas de inmunoglobulina G.
- Plasmaféresis + dosis bajas de inmunoglobulina + rituximab.
- Inmunoglobulina G a dosis altas.
- Inmunoadsorción extracorpórea.
- Inmunoadsorción y rituximab.
- Plasmaféresis, rituximab y bortezomib.

La eficacia de los protocolos que usan bajas dosis de inmunoglobulina G contra los que usan dosis altas son actualmente los más usados y han sido comparados en diversos estudios demostrándose que los regímenes basados en dosis bajas de IVIG y plasmaféresis provocan una desensibilización más reproducible; sin embargo, los resultados inferiores vistos en los regímenes con dosis bajas de IVIG pueden atribuirse a múltiples factores entre lo que se encuentran los niveles de anticuerpos donante específicos pretrasplante, la administración de la IVIG inmediatamente después del trasplante y la falta de administración de rituximab.<sup>15</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo ambispectivo, observacional y descriptivo mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes sometidos a terapia de desensibilización y trasplante renal de donador vivo en periodo comprendido entre febrero de 2012 y agosto de 2015 en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» Centro Médico Nacional «La Raza».

Se incluyó a todos los pacientes a quienes se aplicó el tratamiento de desensibilización y trasplante, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión: pacientes desensibilizados y sometidos a trasplante renal, tratamiento de inducción con timoglobulina, protocolo de desensibilización basado en sesiones de plasmaféresis, inmunoglobulina G y rituximab, así como triple esquema de mantenimiento basado en tacrolimus, micofenolato y prednisona. Se incluyeron 20 pacientes.

### Protocolo de desensibilización

El protocolo de desensibilización se llevó a cabo en todos los casos en pacientes considerados con alto riesgo inmunológico (antecedente de múltiples transfusiones sanguíneas, retrasplante y conteo de panel reactivo de anticuerpos mayor de 30% en HLA tipo I o II). La medición del panel reactivo de anticuerpos se obtuvo mediante equipo con tecnología Luminex basado en fluorimetría de flujo celular, empleando microesferas recubiertas con antígenos purificados HLA de clase I y II. La determinación del HLA se obtuvo mediante SSP-Invitrogen de baja a mediana resolución.

El tratamiento de desensibilización consistió en sesiones de plasmaféresis de acuerdo con el porcentaje del panel reactivo de anticuerpos: mayor de 30% y menor de 50% en cinco sesiones y mayor de 50% en siete sesiones. Se utilizó inmunoglobulina G intravenosa a dosis bajas (100 mg/kg) posterior a cada sesión de plasmaféresis. A los pacientes con porcentaje del panel reactivo de anticuerpos mayor de 50% se les administró al término de las sesiones de plasmaféresis rituximab 500 mg IV dosis única; para los pacientes con PRA menor de 50% el tratamiento sólo consistió en plasmaféresis e inmunoglobulina G a dosis antes señaladas.

Se aplicó prueba cruzada previa al trasplante así como inducción con timoglobulina a dosis de 1.0-1.5 mg/kg iniciando el día del trasplante administrado diariamente por cinco dosis. El tratamiento inmunsupresor de mantenimiento consistió en un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus), el cual se inició al registrar valores de creatinina postrasplante menores de 2 mg/dL, dosis inicial de 0.1 mg/kg/día, vía oral con una segunda dosis administrada a las 12 horas de la primera, posteriormente la dosis consistió en 0.15 mg/kg/día, por vía oral repartidas en dos dosis (cada 12 horas), los niveles séricos de tacrolimus se monitorizaron de acuerdo con estos niveles: del día 0-14: 10-20 ng/mL, del día 15-180: 10-15 ng/mL así como 5-10 ng/mL del día 181 a 365; se administró micofenolato mofetilo por vía oral a dosis de 500 mg cada 12 horas

el primer y segundo día, 500 mg vía oral cada ocho horas del día 2 al 4 y 1 g cada 12 horas del día 5 al 7. A todos los pacientes se les administró glucocorticoides iniciando con metilprednisolona 1 g IV durante tres días desde el día del trasplante y posteriormente prednisona 150 mg vía oral con reducción gradual hasta 10 mg a los seis meses postrasplante (*Figuras 1 y 2*).

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo análisis de la supervivencia del injerto renal y de los pacientes mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico de las variables cuantitativas se obtuvo mediante estadística descriptiva. Se utilizó el software estadístico MedCalc versión 15.8.

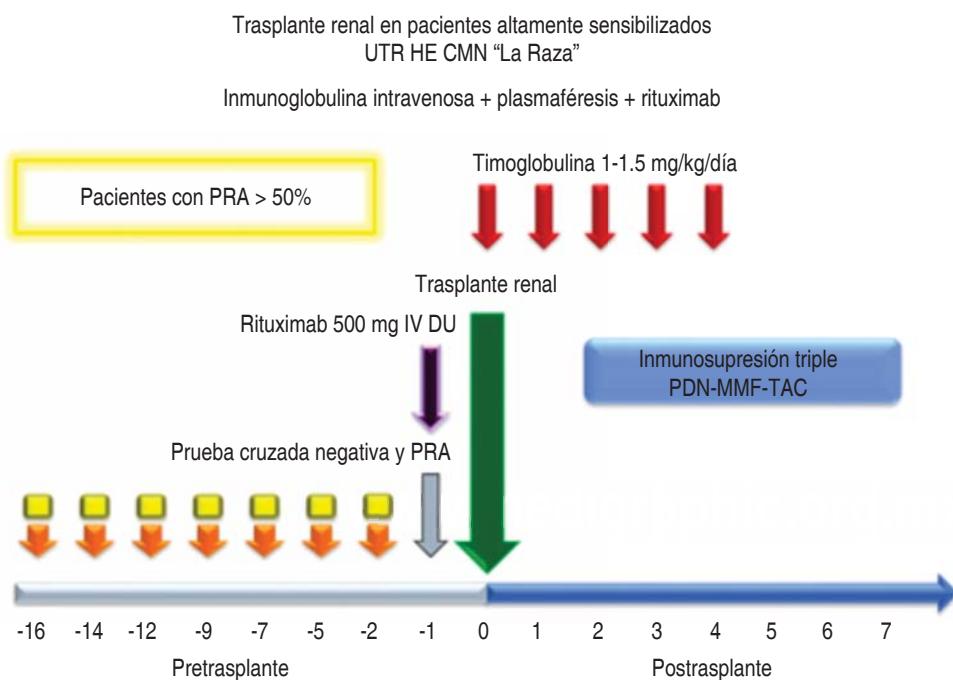
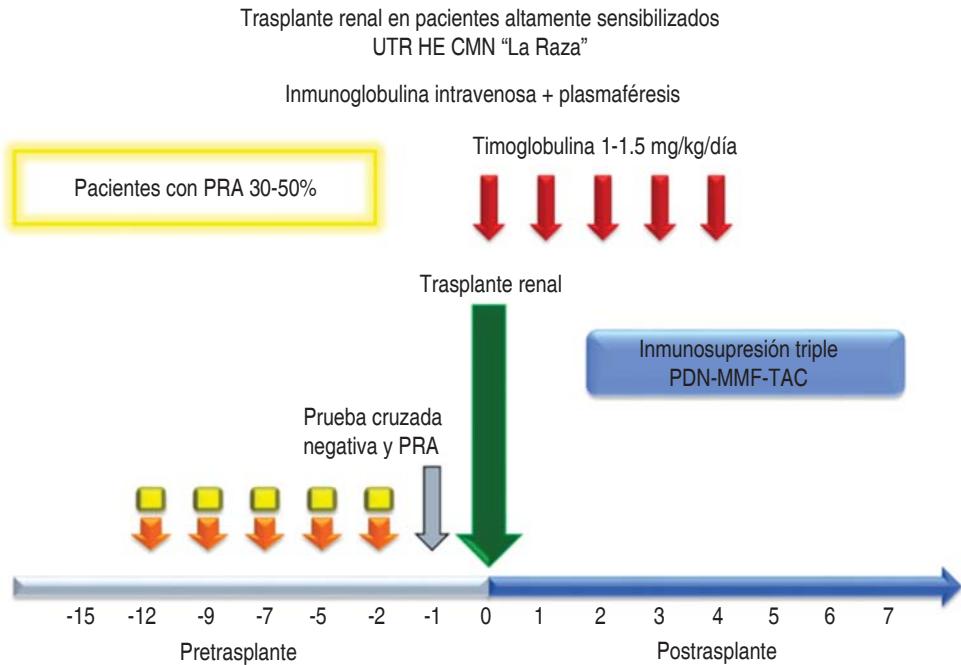
### RESULTADOS

Se aplicó tratamiento de desensibilización y trasplante renal a un total de 20 pacientes, de los cuales 12 (60%) fueron mujeres y 8 (40%) hombres. La media de edad fue de 33.7 años con un rango entre 20 años para el paciente más joven y 45 el de mayor edad. Todos los trasplantes fueron realizados con donante vivo, de los cuales 75% con donante vivo relacionado y 25% con donante vivo no relacionado. En todos los casos hubo compatibilidad con el grupo sanguíneo donador-receptor, siendo en su mayor parte O+ (60%). El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 19 meses. En el *cuadro 1* se muestran los datos demográficos de los pacientes sometidos a terapia de desensibilización así como las características inmunológicas.

### Función renal

El nivel promedio de creatinina sérica posterior al tratamiento y en el momento del alta fue de 1.00 mg/dL, siendo de 1.18 mg/dL para los pacientes con seguimiento a seis meses y de 1.36 mg/dL en los pacientes con seguimiento a un año. Se presentó en un paciente elevación persistente de la creatinina a los seis meses de 2.7 mg/dL y al año de 3.24 mg/dL secundario a amiloidosis del injerto renal confirmado por biopsia (*Figura 3*).

Se calculó la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPI obteniéndose una filtración media de 84.86 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al momento del alta hospitalaria, en los pacientes con seguimiento a seis meses fue de 61.21 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y en los pacientes con seguimiento al año de 59.68 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (*Figura 4*).



## Efecto de la desensibilización en el panel reactivo de anticuerpos

El efecto del tratamiento de desensibilización en el porcentaje del PRA se estudió en un subgrupo de 14 pacientes en quienes se realizó determinación del porcentaje de PRA pre y posterior al tratamiento, revelando que la media del panel reactivo de anticuerpos clase I previo a desensibilización fue de 41.21% contra un PRA clase I postratamiento de 26.14%. Para el PRA

clase II la media del porcentaje previo al tratamiento fue de 43.28% versus 35.57% postdesensibilización.

Se asoció además la presencia de anticuerpos donante específicos al rechazo agudo, cinco pacientes tuvieron reporte de anticuerpos donante específicos (ADE) positivo, de los cuales dos presentaron rechazo, uno de ellos fue manejado exitosamente y en el otro caso el paciente falleció.

## Supervivencia del injerto y del paciente

De acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier se presentó una supervivencia global del injerto renal de 95% a los 6 y 12 meses de seguimiento. Se perdió un injerto secundario a rechazo agudo humorar (Figura 5).

En los pacientes con PRA mayor de 50% se utilizó además rituximab posterior a la última sesión de plasmáferesis, al comparar estos dos esquemas de manejo, se presentó una mayor tasa de sobrevida del injerto al año en los pacientes tratados mediante plasmáferesis e IVIG (100%), contra 92% en los pacientes en

Cuadro 1. Datos demográficos e inmunológicos.

Total de pacientes	20
Sexo	
• Femenino	12 (60%)
• Masculino	8 (40%)
Media de edad	33.7 ± 13
Parentesco del donante	
• Vivo relacionado	15 (75%)
• Vivo no relacionado	5 (25%)
Etiología ERC	
• Desconocida	16 (80%)
• LES	1 (5%)
• GSFS	1 (5%)
• Púrpura de Henoch-Schönlein	1 (5%)
• Hipoplasia renal	1 (5%)
Diálisis pretrasplante	
• Prediálisis	3 (15%)
• Diálisis peritoneal	4 (20%)
• Hemodiálisis	13 (65%)
Seguimiento postrasplante	
• Mayor de 12 meses	17 (85%)
• Menor de 12 meses	3 (15%)
PRA (clase I o II)	
• 30-50%	8 (40%)
• 50-80%	6 (30%)
• 80-100%	6 (30%)
Anticuerpos donante específicos	5 (25%)
Transfusiones pretrasplante	
• Desconocido	2 (10%)
• 0	1 (5%)
• Menos de 5	8 (40%)
• Más de 5	9 (45%)
Retrasplante	
• 1 injerto previo	8 (40%)
Complicaciones infecciosas	
• Neumonía	1 (5%)
• Tuberculosis pulmonar	1 (5%)
Muerte postrasplante: 2 (10.52%)	
• Neumonía con injerto funcional	1 (5%)
• Sepsis abdominal	1 (5%)

ERC = enfermedad renal crónica, LES = lupus eritematoso sistémico, GSFS = glomeruloesclerosis focal y segmentaria, PRA = panel reactivo de anticuerpos.

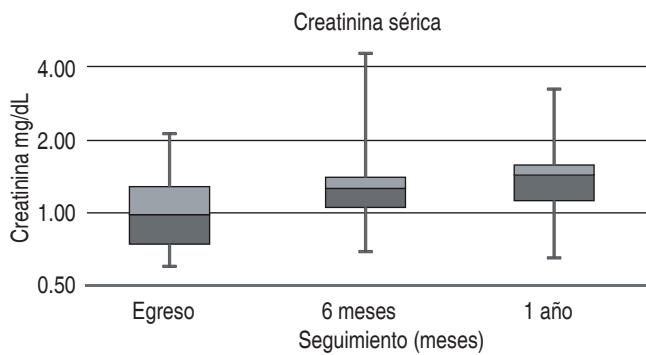


Figura 3. Diagrama de cajas evolución de la creatinina sérica.

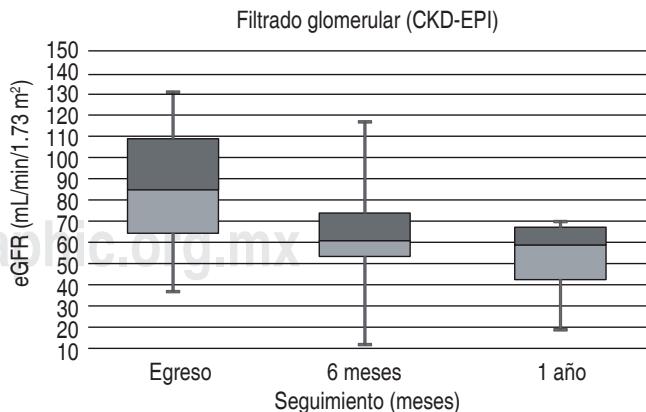


Figura 4. Diagrama de cajas evolución del filtrado glomerular por CKD-EPI.

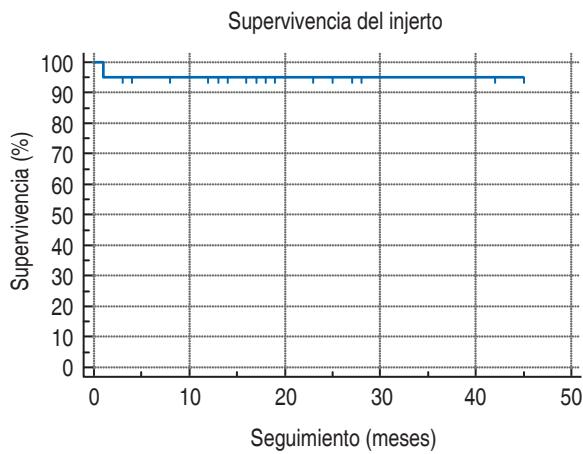


Figura 5. Curva de supervivencia del injerto renal (Kaplan-Meier).

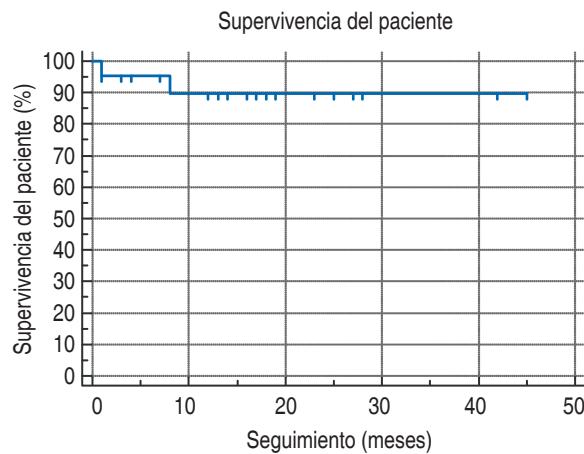


Figura 7. Curva de supervivencia global del paciente (Kaplan-Meier).

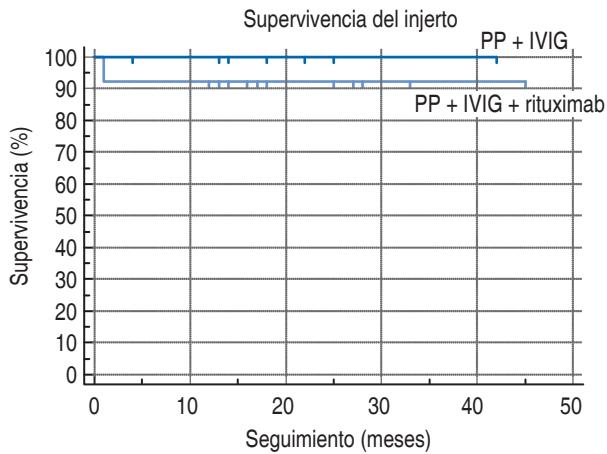


Figura 6. Curva de supervivencia comparativa plasmaféresis + IVIG versus plasmaféresis + IVIG + rituximab.

los que además se agregó rituximab, debemos tomar en cuenta que en este último grupo se encuentran los casos con mayor riesgo inmunológico (Figura 6).

Se encontró una supervivencia del paciente de 95% a los seis meses y de 89% al año, una muerte secundaria a sepsis abdominal y otra a los ocho meses postrasplante secundaria a neumonía con injerto funcional (Figura 7).

### Episodios de rechazo agudo

Se presentaron tres episodios de rechazo agudo (15%), uno de ellos se presentó a los seis meses con resultado de biopsia confirmando rechazo agudo celular IB BANFF, con respuesta parcial al tratamiento médico, el segundo a los seis meses con reporte de re-

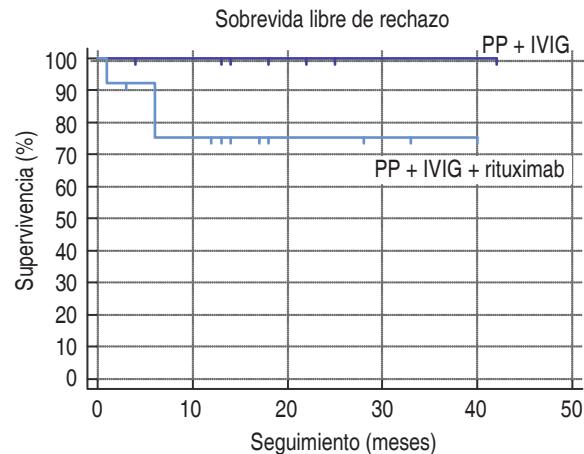


Figura 8. Sobrevida libre de rechazo agudo PP + IVIG versus PP + IVIG + rituximab.

chazo humorar c4D positivo con respuesta adecuada al tratamiento médico sin pérdida del injerto, así como un caso de rechazo antes del primer mes postrasplante con pérdida del injerto y reporte histopatológico de rechazo agudo con componente humorar, con fallecimiento del paciente secundario a sepsis abdominal.

### Sobrevida libre de rechazo

Se encontró una sobrevida libre de rechazo agudo de 75% a los seis meses postrasplante y de 70% a los 12 meses.

Al comparar la sobrevida libre de rechazo en los pacientes tratados mediante plasmaféresis e inmunglobulina contra los pacientes con el mismo esquema más rituximab no se presentaron eventos de rechazo

en el primer grupo, mientras que en el segundo fue de 92.3% a los seis meses y de 75% al año (*Figura 8*).

## DISCUSIÓN

En este estudio se analizó la función y sobrevida del injerto renal posterior al tratamiento desensibilizante y trasplante renal. Se encontró que la mayor parte de los pacientes (95%) presentaron factores de riesgo causantes de sensibilización, principalmente antecedente de retrasplante y múltiples transfusiones sanguíneas, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía como principal causa de desarrollo de anticuerpos anti HLA.<sup>5</sup>

El uso de plasmaférésis e inmunoglobulina ha sido estudiado en varios centros. Montgomery et al. en el Hospital Johns Hopkins compararon la supervivencia de los pacientes desensibilizados llevados a trasplante renal contra la supervivencia de los pacientes en lista de espera y diálisis; realizando desensibilización mediante plasmaférésis pre y postrasplante variando el número de sesiones de acuerdo con la tasa de anticuerpos donante específicos además de la administración de inmunoglobulina G posterior a las sesiones de plasmaférésis, la inducción se efectuó con timoglobulina o daclizumab, el grupo de tratamiento incluyó 215 pacientes con un PRA promedio de 80%, con una supervivencia del paciente de 90.6% al año. Este estudio no presentó rechazo agudo.<sup>4</sup>

En otro estudio similar llevado a cabo en la Universidad de Maryland; Schweitzer et al. manejaron a 11 pacientes mediante plasmaférésis pretrasplante con un máximo de seis sesiones más administración de inmunoglobulina teniendo un seguimiento de 13 meses, se utilizó OKT3 como inductor y el esquema de mantenimiento se llevó a cabo con prednisona, micofenolato mofetilo y tacrolimus. La supervivencia del paciente y del injerto en el tiempo de seguimiento fue de 100% con una tasa de rechazo de 36%, 27% de éstos fue rechazo de tipo humoral.<sup>17</sup>

El presente estudio reveló que en los pacientes en quienes se utilizó plasmaférésis e inmunoglobulina (35%), las tasas de supervivencia fueron similares a lo reportado en la bibliografía médica, con una sobrevida del injerto y del paciente de 100%.

Entre los estudios que agregan además rituximab al protocolo con plasmaférésis e inmunoglobulina destaca el trabajo realizado por Gloor JM et al. En la Clínica Mayo se manejaron mediante este protocolo a 14 pacientes con un seguimiento promedio de 15 meses; dentro del protocolo se aplicó a todos los pacientes esplenectomía, la inducción fue mediante timoglobulina,

se reportó una supervivencia del paciente de 86% y del injerto de 79%, 43% de los pacientes presentaron rechazo humoral.<sup>24</sup>

El estudio llevado a cabo en *Brigham and Women's Hospital* (Boston) por Magee CC et al. con 28 pacientes (uno de ellos con donante cadavérico) utilizando inducción con timoglobulina o basiliximab, presentó a los 22 meses una supervivencia de 93% del paciente y de 89% del injerto con tasa de rechazo agudo de 71%; de los cuales 39% fue de tipo humoral.<sup>25</sup>

Thielke JJ et al. trataron a 51 pacientes, con seguimiento de 23 meses, inducción con timoglobulina, supervivencia de 95% del paciente y 93% del injerto, 33% presentaron rechazo al año y 24% rechazo humoral.<sup>23</sup>

En nuestro país sólo existe un reporte sobre el uso de desensibilización mediante el empleo de plasmaférésis e inmunoglobulina G realizado por Flores Gama y cols. en el Instituto Mexicano de Trasplantes, en el que se estudiaron a ocho pacientes con un tiempo de seguimiento promedio de 13 meses, siete de ellos donador vivo y uno cadavérico.<sup>26</sup>

En el presente estudio se utilizó plasmaférésis + IVIG + rituximab en el 65% de los pacientes (PRA mayor de 50%) con una supervivencia del injerto de 92% al año, con una sobrevida libre de rechazo de 92.3% a los seis meses y de 75% al año, consistente con lo reportado a nivel mundial.

En cuanto a la función renal se refiere, ésta se mantuvo dentro de parámetros aceptables teniendo una creatinina promedio de 1.36 mg/dL en el seguimiento al año, se observó una disminución progresiva del filtrado glomerular calculado por CKD-EPI siendo al alta de 86 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y al año de 59.68 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> manteniéndose 95% de los injertos funcionales en el tiempo de seguimiento. Estos resultados son comparables con lo reportado por Haririan et al. en la Universidad de Maryland, quienes en su estudio reportaron una creatinina sérica de 1.7 ± 0.8 mg/dL al año.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

En nuestro centro los resultados en los pacientes desensibilizados y llevados a trasplante renal demuestran que el manejo con uso de plasmaférésis, IVIG y rituximab ofrece una adecuada sobrevida y función del injerto renal a corto plazo, se encontró una tasa de rechazo agudo mayor que en los pacientes con riesgo inmunológico estándar, aunque con adecuada funcionalidad en la mayor parte de los casos (95%).

En México es escasa la bibliografía médica relacionada con la experiencia de los diversos centros sobre este tipo de manejo; el número de pacientes que requieren un trasplante aumenta de manera alarmante, al igual que la cantidad de pacientes ya trasplantados y sensibilizados que requieren un retrasplante, la terapia de desensibilización es una alternativa eficaz en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

- Starzl E. History of clinical transplantation. *World J Surg.* 2000; 24 (7): 759-782.
- De-Leo-Cervantes C. Pruebas de histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Rev Invest Clin.* 2005; 57 (2): 142-146.
- Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969; 280: 735-739.
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE et al. Desensitization in HLA incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011; 365 (4): 318-326.
- Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR, Spees EK. Comparative effects of pregnancy, transfusion and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results. *Transplantation.* 1982; 34: 360-366.
- Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 89 (9): 1095-1102.
- Mancilla E. El paciente altamente hipersensibilizado. Alternativas terapéuticas para el trasplante renal. *Rev Inv Clin.* 2005; 57 (2): 206-212.
- López-Cervantes M, Rojas-Russell ME, Tirado-Gómez LL, Durán-Arenas L, Pacheco-Domínguez RL, Venado-Estrada AA et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
- Weir MR, Lerma EV. Kidney transplantation: practical guide to management. New York: Springer; 2014: p. 49.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008; 359: 242-251.
- Abe M, Kawai T, Futatsuyama K, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S et al. Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation.* 1997; 63 (11): 1616-1619.
- Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, Schweitzer E, Hess J, Gurk-Turner C et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcomes. *Am J Transplant.* 2009; 9: 536-542.
- Jordan SC, Vo AA, Nast CC, Tyan D. Use of high-dose human intravenous immunoglobulin therapy in sensitized patients awaiting transplantation: the Cedars-Sinai experience. *Clin Transpl.* 2003; 193-198.
- Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (4): 922-936.
- Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant.* 2014; 28: 494-507.
- Ronco C, Chiaramonte S, Remuzzi G. Kidney transplantation: strategies to prevent organ rejection. *Contrib Nephrol.* 2005; 146: 11-21.
- Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation.* 2000; 70 (10): 1531-1536.
- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation.* 2000; 70: 887-895.
- Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower alloimmunization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3256-3262.
- Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins. *Am J Transplant.* 2002; 2: 758-760.
- Rufino-Hernández JM, Cabello-Moya E, González-Posada JM, Hernández-Marrero D, Pérez-Tamajón L, Marrero-Miranda D et al. Induction treatment by combining immunoglobulins, plasmapheresis and rituximab in hypersensitive patients receiving cadaveric renal allograft. *Nefrologia.* 2010; 30 (2): 252-257.
- Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet.* 1984; 1: 824-828.
- Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V et al. Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation.* 2009; 87: 268-273.
- Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 (8): 1017-1023.
- Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, Malek S, Mah H, Tullius S. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience. *Transplantation.* 2008; 86: 96-103.
- Flores-Gama F, Mondragón-Ramírez GA, Bochicchio-Riccardelli T. Desensibilización y trasplante renal. Plasmáferesis a dosis estándar en pacientes con alto riesgo inmunológico. *Cir Ciruj.* 2009; 77: 369-374.

### Correspondencia:

**Dr. Pedro Iván Moreno-Ley**

Avenida Las Granjas Núm. 59, Dpto. 101,  
Col. Jardín Azpeitia, Delegación Azcapotzalco,  
02530, México, D.F.

Teléfono: 9992421307

E-mail: pmorenoley@hotmail.com