

Profilaxis combinada con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en pacientes altamente sensibilizados, receptores de trasplante renal o combinado hígado-riñón: experiencia en un centro médico colombiano

Combined prophylaxis with intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in highly sensitized patients, recipients of kidney or combined liver-kidney transplant: experience in a Colombian medical center

Dabely A. Palacios-Ramírez¹, Jorge E. Henao-Sierra¹, Mario A. Arbeláez-Gómez¹, Joaquín R. Rodelo-Ceballos¹, Luis F. Arias-Restrepo², Victoria I. Bedoya-Escobar³, Julián Bustamante-Mira⁴

Introducción. El trasplante renal constituye la mejor opción de tratamiento para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. La supervivencia del injerto es de gran importancia y puede ser afectada por factores inmunológicos o no inmunológicos; esto unido al número de pacientes en las listas de espera, hace necesario definir estrategias de manejo que permitan tener mejores resultados a largo plazo. **Objetivo.** Determinar las características clínicas y humorales, y los desenlaces en receptores de trasplante renal o combinado hígado-riñón, altamente sensibilizados, que recibieron profilaxis combinada con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el Hospital San Vicente Fundación, en Colombia. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, que incluyó los pacientes trasplantados entre el 4 de julio de 2010 y el 19 de abril de 2017. Como variables se incluyeron, entre otras, la etiología de la enfermedad renal crónica, el tipo de terapia recibida, y el tiempo en lista de espera en días. Como desenlace se evaluó la presencia de rechazo, el tipo de rechazo, la pérdida del injerto, las complicaciones y la muerte. **Resultados.** Del total de 25 pacientes, el

¹ Médicos, Especialistas en Medicina Interna y Nefrología. Grupo de Trasplantes, Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia. E-mail: dabelypalacio@yahoo.com.

² Médico, Especialista en Patología, PhD en Medicina. Profesor titular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médica, Especialista en Microbiología y Parasitología Médica, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología Clínica. Coordinadora Técnica, Banco de Tejidos, Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁴ Microbiólogo y Bioanalista. Bacteriólogo, Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2020;24:57-67. <https://doi.org/10.36384/01232576.14>

Recibido el 4 de mayo de 2018; aceptado el 6 febrero de 2019. Editora Médica Colombiana S. A., 2020®.

100% recibió inmunoglobulina intravenosa y el 84% plasmaféresis. El 12% presentó rechazo del injerto, todos de tipo humoral, y el 20% perdió el injerto. **Discusión.** A pesar de la gran variedad de protocolos propuestos en la literatura, en esta población especial no se ha establecido un protocolo óptimo de inmunosupresión. El protocolo en nuestra pequeña cohorte no tuvo un impacto negativo en el porcentaje de infecciones postrasplante ni en la pérdida del injerto renal, pero sí redujo el tiempo en las listas de espera; por lo tanto, se requieren estudios adicionales para confirmar los hallazgos encontrados en este estudio.

Palabras clave: trasplante renal, rechazo de trasplante, activación de complemento, anticuerpos específicos de donante, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis.

Introduction. Kidney transplantation is the best treatment option for patients with terminal chronic kidney disease, regardless of the etiology, making graft survival an important feature, which may be affected by immunological or non-immunological factors. This, added to the increasing number of patients on waiting lists, makes it necessary to define management strategies for these patients that allow better long-term results. **Objectives.** To determine the clinical, humoral and outcome characteristics in highly sensitized recipients of kidney and simultaneous kidney-liver transplant who received combined prophylaxis with intravenous immunoglobulin and plasmapheresis therapy in a Colombian medical center. **Materials and methods.** A retrospective, observational, descriptive study was carried out that included the transplanted patients between July 4, 2010 and April 19, 2017. Variables included the etiology of chronic kidney disease, the type of therapy received, and waiting time in days, among others. As outcomes, the presence of rejection, type of rejection, graft loss, complications and death were evaluated. **Results.** From a total of 25 patients, 100% received intravenous immunoglobulin and 84% plasmapheresis. Twelve percent presented graft rejection, all humoral, and 20% lost the graft. **Discussion.** Despite the great variety of protocols proposed in the literature, an optimal immunosuppression protocol has not been established for this particular population. The protocol in our small cohort did not have a negative impact on the percentage of post-transplant infections nor in the loss of the renal graft, but it did reduce waiting time; therefore, additional studies are required to confirm the findings in this study.

Key words: Kidney transplantation, graft rejection, complement activation, donor specific antibodies, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis.

Introducción

La enfermedad renal es considerada un problema de salud pública en nuestro país, que genera altos costos para el sistema de salud debido a los gastos derivados de la enfermedad y sus complicaciones. Además del impacto económico, genera pérdidas en la capa-

cidad laboral, ya que afecta, cada vez más, a personas en edad productiva [1]. El trasplante renal constituye la mejor opción de tratamiento en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, independientemente de la etiología, lo que permite mejorar la calidad de vida y la supervivencia en años de los pacientes. En este sentido, se conoce

bien que la tasa de filtración glomerular (TFG) máxima, alcanzada posterior a un año del trasplante, se correlaciona con la supervivencia media del injerto a largo plazo [2-4]. No obstante, la supervivencia del injerto puede estar afectada por factores inmunológicos (por ejemplo, el rechazo celular agudo, los antígenos de histocompatibilidad y el rechazo humoral) y no inmunológicos (por ejemplo, la masa nefronal, los tiempos de isquemia fría y el uso de agentes nefrotóxicos), que finalmente condicionan la función renal [5,6].

Uno de los factores inmunológicos de importancia en el trasplante de órganos es la presencia de anticuerpos específicos de donantes, que es ahora un fenómeno aceptado para tener en cuenta en los receptores de riñón en lista de espera [7-10]. De hecho, la presencia de anticuerpos específicos de donantes pre o postrasplante, detectados mediante prueba de citotoxicidad dependiente del complemento, es un determinante importante de la lesión del aloinjerto [7,9,11,12], donde los pacientes que los presentan antes del trasplante tienen un riesgo aumentado de rechazo mediado por anticuerpos, que se asocia con una menor duración del injerto a corto y largo plazo [7,9,11,13-15]. Gracias al descubrimiento de la presencia del factor del complemento C4d en los capilares peritubulares renales, como un marcador de rechazo renal mediado por anticuerpos, también fue reconocido un rol importante de los aloanticuerpos para otros tipos de rechazo, como el agudo [16,17].

Desde la década de 1960 se demostró que el sistema del complemento se activa poco después del trasplante, donde desempeña un papel complejo,

ya que inicia la lesión isquemia-reperusión y continúa con la estimulación de la respuesta inmune adaptativa [18,19]. La activación del sistema del complemento lleva, en una de sus vías finales, a la formación del complejo de ataque a la membrana, que como resultado produce la lisis celular del objetivo [20], correspondiente, en el contexto de los trasplantes, a las células del donante.

Por otro lado, la generación de anticuerpos contra el sistema de histocompatibilidad, debida principalmente a la naturaleza polimórfica de las moléculas HLA (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*) y a su función en la presentación antigénica, es desencadenada en los individuos por la exposición a moléculas de HLA no propias que llevan a la formación de anticuerpos contra ellas, en un fenómeno conocido como sensibilización, que se presenta en algún grado, en aproximadamente del 15% al 30% de los pacientes en lista de espera [21].

Los pacientes que permanecen más tiempo en la lista de espera para obtener un órgano sólido son, principalmente, aquellos con una contraindicación relativa para el trasplante, debido a que presentan un alto nivel de sensibilización o altos niveles de anticuerpos específicos de donante, incluso ante una prueba de citotoxicidad dependiente de complemento negativa [22]. Para la detección del grado de sensibilización se realizan ensayos de fase sólida de alta sensibilidad conocidos como panel reactivo de anticuerpos (PRA), y otros más específicos como el antígeno único, que usa tecnología luminex. En general, los pacientes que presentan algún grado

de sensibilización tienen un PRA mayor al 20% [23].

Por su parte, históricamente, la citotoxicidad dependiente del complemento positiva ha sido considerada una contraindicación para el trasplante renal, mientras que en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante combinado hígado-riñón no lo es, aunque los reportes son escasos [24]. Una de las hipótesis es que, a pesar de tener un resultado positivo para citotoxicidad dependiente del complemento, el aloinjerto renal está protegido contra el daño medido por anticuerpos por la absorción rápida, o neutralización de los aloanticuerpos por el aloinjerto hepático. Aunque esto no contraindica este tipo de trasplante, se ha llegado a demostrar una menor supervivencia a largo plazo de ambos injertos, renal y hepático, por lo que cada vez se requieren más estudios que demuestren esta hipótesis [10,25].

A partir del conocimiento de las vías a través de las cuales se produce el rechazo mediado por anticuerpos, y con el objetivo de disminuirlo para mejorar la supervivencia a corto y a largo plazo de los aloinjertos, se han desarrollado numerosas estrategias y diferentes protocolos de desensibilización [26,27] y de tratamiento profiláctico [28], para los pacientes sensibilizados que se encuentran en las listas de espera, los cuales han demostrado ser eficaces para este fin. Entre estas estrategias se han propuesto [15]:

1. Remoción de anticuerpos a través de plasmaféresis: la plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo en el que la sangre extraída del paciente se separa en sus componentes (plasma y elementos celulares). Su obje-

tivo principal es remover elementos específicos del plasma, los cuales se consideran mediadores de procesos patológicos que, en el caso de los trasplantes, corresponderían a los anticuerpos contra el donante.

El cálculo del volumen del recambio (volumen plasmático estimado, EPV) se realiza mediante la fórmula:

$$EPV = (0,065 \times \text{peso en kg}) \times (1 - \text{hematocrito})$$

El fluido de reemplazo depende de la condición de base para la que se utilice la terapia: plasma fresco congelado, en caso de que se requiera reponer algunos factores de la coagulación o, como en el caso específico de este trabajo, albúmina.

2. Inhibir la producción de anticuerpos mediante:

- Agentes anticélulas B, como el rituximab (anti-CD20), un anticuerpo monoclonal quimérico que disminuye las células B que expresan CD20 y producen los anticuerpos anti-HLA.

- Inhibidores de las células plasmáticas, como el inhibidor del proteosoma conocido como bortezomib.

3. Inhibir la cascada de complemento mediante anticuerpos anti-C5a, como el eculizumab.

4. Aplicación de inmunoglobulina intravenosa, la cual tiene múltiples efectos y vías inmunes diferentes como:

- Neutralización de anticuerpos anti-HLA circulantes: inhibición de las células T autorreactivas, uso de anticuerpos contra el TCR y moléculas solubles inhibitorias del HLA-I, HLA-II y CD4.

- Inhibición de la activación del complemento: bloqueo de las fracciones C1, C3b y C4b mediante la saturación de los receptores CR1 y CR2 de los fagocitos.
- Bloqueo de la activación inmune: disminución de la secreción de citoquinas a través de la inhibición de su síntesis, uso de anticuerpos contra la IL-1, el INF- γ y el TGF- β y efecto protector contra la acción del TNF- α .
- Inhibición de la expresión de CD19 o la activación de las células B e inducción de apoptosis de las células B.
- Inducción de la expresión del receptor Fc γ IIb (regulador negativo en células inmunes).
- Inhibición de la respuesta inmune celular y efecto inhibitorio no específico: inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, inhibición de la fagocitosis por bloqueos transitorios de las células fagocíticas y sus receptores, y neutralización de superantígenos. Interferencia con la activación de superantígenos de las células T citotóxicas.

5. Esplenectomía: remueve linfocitos, células precursoras B y células plasmáticas, entre otras.

Cabe resaltar que la mayoría de las estrategias terapéuticas para los pacientes altamente sensibilizados, utilizadas en nuestro medio por los grupos de trasplantes, son extrapoladas de estudios americanos o europeos, lo que genera la necesidad de contar con estudios de investigación en esta área bajo condiciones propias, los cuales no se han realizado a la fecha. Con base

en esto, y dado que nuestra institución realiza un número considerable de trasplantes, se planteó la posibilidad de evaluar cómo las diferentes estrategias terapéuticas pueden ser utilizadas en un grupo de pacientes considerados con riesgo inmunológico alto, y así definir el perfil inmunológico, los esquemas de inmunosupresión para cada uno de ellos y los efectos secundarios en la población trasplantada estudiada.

De esta manera, el presente estudio se realizó con el objetivo de identificar las características clínicas y humorales, al igual que los desenlaces, en receptores altamente sensibilizados de trasplante renal y trasplante combinado hígado-riñón, que recibieron profilaxis combinada con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín y Rionegro, Colombia).

Materiales y métodos

Tipo de estudio y población

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de una cohorte de pacientes altamente sensibilizados sometidos a trasplante renal o trasplante combinado hígado-riñón, quienes recibieron profilaxis con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín y Rionegro, Colombia) entre el 4 de julio de 2010 y el 19 de abril de 2017.

Como criterios de inclusión para los pacientes se tuvieron:

- Ser receptor de trasplante renal o trasplante combinado hígado-riñón y estar altamente sensibilizado; pa-

rámetro definido por: a) un resultado del panel reactivo de anticuerpos (PRA) mayor al 50%, determinado por ensayos en fase sólida; b) más del 50% de sus participaciones (número de veces en que concursa en la lista de espera por un donante) positivas, determinadas por citotoxicidad mediada por complemento, y c) presencia de anticuerpos específicos de donante preformados.

- Haber recibido profilaxis inmunosupresora con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis al momento del trasplante renal.

Como criterio de exclusión se estableció la ausencia de información en la historia clínica de las variables incluidas en el estudio.

Protocolo de tratamiento inmunosupresor

De acuerdo con el protocolo institucional, el tratamiento inmunosupresor, según la etapa de atención clínica, puede consistir en:

1. Precirugía:

- Tacrolimus XL 0,08 mg/kg/día por vía oral.
- Micofenolato mofetil 2 g/día o micofenolato sódico 1.440 mg/día por vía oral o azatioprina 100 mg/día.

2. Intraoperatorio:

- Metilprednisolona 500 mg/día por vía intravenosa por 3 días.
- Timoglobulina 1,5 mg/kg por vía intravenosa por 5 días, o alentuzumab 30 mg vía intravenosa a una dosis única.
- Inmunoglobulina intravenosa aplicada 30 minutos antes de la perfu-

sión a una dosis de 200 mg/kg interdiaria por 5 días.

3. Postrasplante:

- Prednisolona 10 mg/día a partir del día 4 postrasplante.
- Plasmaféresis interdiaria, alternada con inmunoglobulina intravenosa, en los días 2, 4, 6, 8 y 10 postrasplante. El volumen plasmático estimado (EPV) se calculó así:
 - $EPV = (0,065 \times \text{peso en kg}) \times (1 - \text{hematocrito})$
 - Reemplazo 1:1 con albúmina.
 - Anti-CD20 (rituximab) 375 mg/m² de superficie corporal en el día 7 postrasplante.

Para el monitoreo de la inmunosupresión a partir del momento del trasplante se estableció:

- Niveles plasmáticos de tacrolimus de 7 ng/mL a 10 ng/mL en los primeros 3 meses, y posterior a estos, de 4 ng/mL a 7 ng/mL.
- Administración de micofenolato a una dosis dependiente del recuento de leucocitos, y de los efectos gastrointestinales secundarios presentados.

Obtención de la información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio para evaluar la historia de ingreso, la nota quirúrgica y las evoluciones postrasplante, y así extraer la información de las variables de interés. La información de los resultados de patología la proporcionó el departamento de patología de la Universidad de Antioquia, localizado en el Hospital San Vicente Fundación de Medellín, Colombia.

Como variables del estudio se incluyeron la edad del receptor, el sexo, el tipo de trasplante, la etiología de la enfermedad renal crónica, el tipo de donante, la prueba de citotoxicidad mediada por complemento, el tipo de terapia de inducción, el tipo de terapia de mantenimiento, y si recibió plasmaféresis o gammaglobulina. Además, el tiempo de isquemia fría, el tiempo en lista de espera en días, el número de participación en la lista de espera para trasplantes, el número de trasplantes, el valor de creatinina al ingreso, egreso y en la última evaluación, el polimorfismo del HLA-A, HLA-B y HLA-DR, y el panel reactivo de anticuerpos clase I y clase II.

Como desenlace se evaluó la presencia de rechazo, el tipo de rechazo, la pérdida del injerto, las complicaciones y la muerte.

Plan de análisis

El procesamiento de los datos se realizó en el programa SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, Nueva York, Estados Unidos). Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. A las variables cuantitativas se les evaluó la normalidad en su distribución; a aquellas con distribución normal se les calculó la media aritmética y la desviación estándar, y a las que no cumplían con esta condición, se les determinó la mediana y el rango intercuartílico.

Para determinar la incidencia del rechazo humoral en los pacientes sensibilizados se consideró como numerador el número de sujetos que rechazaron el trasplante en el periodo de estudio, y como denominador el total de sujetos sensibilizados en este mismo lapso. La supervivencia renal, definida como ausencia de rechazo, se determinó a los

6 y 12 meses postrasplante en los pacientes altamente sensibilizados que recibieron la profilaxis inmunosupresora propuesta en este estudio.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital San Vicente Fundación, Centros Especializados, que lo calificó de bajo riesgo.

Resultados

En el periodo de estudio se registraron en el Hospital San Vicente Fundación, 25 pacientes trasplantados de donante fallecido. El promedio de edad fue de 39 años (SD=13,2 años). El 92% recibió trasplante de riñón, 48% de ellos retransplantados, y el 8% trasplante combinado de hígado y riñón.

El promedio de los valores de creatinina en sangre al ingreso de los pacientes fue de 7,8 mg/dL (SD=3,5), y al egreso de la hospitalización la mediana en los valores de creatinina fue de 1,2 mg/dL (IQR=0,9-1,8). Durante el seguimiento, el 50% de la población estudiada obtuvo un valor de creatinina de 1,1 mg/dL o menos (IQR=0,8-1,4).

Los pacientes trasplantados tuvieron una mediana de 250 días (IQR=100-538) en lista de espera, con un mínimo de 4 y un máximo de 1.913 días. El tiempo promedio de isquemia fría fue de 19,3 horas (SD=4).

En el 60% se presentaron complicaciones como infecciones urinarias, infección por *Clostridium spp.*, nódulo mamario, complicaciones hemorrágicas posbiopsia y enfermedad coronaria, entre otras. El 8% presentó complicaciones por infección por citomegalovi-

rus, el 4% tuberculosis y el 4% infección por *Nocardia*. Se encontró que el porcentaje de infección postrasplante fue similar al que se obtiene con los protocolos convencionales (16% frente 20% a 30%, según el microorganismo [29]).

La principal etiología de la enfermedad renal crónica fue el rechazo crónico (36%), seguido del lupus eritematoso sistémico (16%), la enfermedad poliústica del adulto (12%) y el origen desconocido (12%) (**tabla 1**). El 12% de los pacientes presentó rechazo del injerto, todos de tipo humoral, y el 20% presentó pérdida de este. Al momento del estudio, el 16% de la población había fallecido sin causa específica. De este grupo de personas se encontró que en el 14,2% el injerto estaba funcional al momento de fallecer, y en el 85,8% el injerto no lo era.

Tabla 1. Etiología de la enfermedad renal crónica

	n	%
Diabetes mellitus	2	8
Lupus eritematoso sistémico	4	16
Glomerulopatía	1	4
Rechazo crónico	9	36
Enfermedad poliústica del adulto	3	12
Síndrome hepatorenal	1	4
Nefritis heredofamiliar	1	4
Necrosis tubulointersticial	1	4
Origen desconocido	3	12

En cuanto al perfil inmunológico, el 92% de los pacientes presentaron anticuerpos citotóxicos negativos. Se encontró que el donante y el receptor compartían uno de los antígenos HLA-A en el 44%, dos en el 12% y ninguno en el 44%. Para el HLA-B, compartían

uno en el 28%, dos en el 12% y ninguno en el 60%. Finalmente, para el HLA-DR, el donante y el receptor compartían uno en el 36%, dos en el 28% y ninguno en el 36%. Más de la mitad de los pacientes (58%) fueron positivos para el panel reactivo de anticuerpos I (PRA I), y la mitad (50%) para el panel reactivo de anticuerpos II (PRA II). La mediana del número de participaciones fue de 14 (IQR=7-34), el 50% de ellas fueron positivas 6 veces o menos (IQR=2,5-24,5).

El tratamiento de inducción con timoglobulina se realizó en el 80% y con alentuzumab en el 20%. El 100% de los pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa, el 84% plasmaféresis y el 4% recibió terapia triple combinada con anti-CD20 (rituximab). La medicación de mantenimiento, en el 88% de los casos, fue una combinación de prednisolona, tacrolimus y micofenolato, y en el 12% prednisolona, tacrolimus y azatioprina.

Discusión

Los avances en el conocimiento de las vías del rechazo mediado por anticuerpos, han llevado a implementar diversos protocolos inmunosupresores que han permitido que los pacientes con una contraindicación relativa para el trasplante reciban uno de manera exitosa. En este sentido, y considerando el número creciente de pacientes sensibilizados en la lista de espera, los protocolos de desensibilización y el tratamiento profiláctico han mostrado ser una alternativa terapéutica eficiente para este fin [13,16,17].

Específicamente, la inmunoglobulina intravenosa ha sido usada exitosamente como agente desensibilizante;

no obstante, su uso por sí sola no es suficiente para mantener los niveles de anticuerpos anti-HLA bajos y está asociada con el rechazo del trasplante mediado por anticuerpos. Lo anterior, sumado al reconocimiento del papel de las células B en este tipo de rechazo, llevó a que la terapia combinada con plasmaféresis fuera incluida en los protocolos de desensibilización, con resultados aceptables [30].

En el presente estudio, el protocolo de tratamiento inmunosupresor consistente en la combinación de profilaxis con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, se aplicó en el 84% de una pequeña cohorte de pacientes altamente sensibilizados, receptores de trasplante renal o combinado hígado-riñón. Se encontró que esta terapia combinada tuvo un porcentaje de infección postrasplante similar al que se obtiene con los protocolos convencionales [29]. En el estudio realizado por Loupy y colaboradores en 2010 [31] se utilizó un protocolo de inmunosupresión similar al de este estudio en 54 pacientes altamente sensibilizados, donde los resultados durante el seguimiento (3 a 16 meses) postrasplante mostraron 32 complicaciones infecciosas graves en 29 (54%) de ellos; ocho complicaciones virales, incluidos tres casos de citomegalovirus, tres de nefropatía por virus BK y dos de viremia BK sin nefropatía relacionada. Además, ocurrieron 24 complicaciones bacterianas, incluyendo 13 pielonefritis, siete neumonitis, una tuberculosis, una infección por *Pneumocystis jirovecii* y dos colitis bacterianas. Entre estas complicaciones infecciosas se observaron seis casos de shock séptico (11%), tres de ellos dentro de los primeros 6 meses posteriores al trasplante. La rela-

tiva tasa baja de complicaciones infecciosas en esta pequeña cohorte alienta a realizar estudios adicionales con este tipo de terapia combinada.

En este estudio también se identificó una subpoblación especial entre los pacientes receptores de trasplante renal o combinado hígado-riñón, los cuales, en los protocolos convencionales de asignación de órganos, debido a su condición de estar altamente sensibilizados, pasarían entre tres y cinco años en las listas de espera [32], y que en nuestro estudio mostraron un tiempo de espera de alrededor de 8 meses (250 días). En otros estudios en los que se utilizaron inmunoglobulina intravenosa y anti-CD20 (rituximab), sin plasmaféresis, para la desensibilización de los pacientes altamente sensibilizados en espera de un trasplante de riñón de donante fallecido, el tiempo en la lista de espera para los receptores se redujo de 95 meses a 4 meses después del tratamiento [33].

De manera similar, en este estudio el rechazo del injerto fue menor a lo obtenido en otros estudios en los que no se incluyó la plasmaféresis dentro del esquema de tratamiento inmunosupresor combinado (12% frente 37%), pero similar en cuanto a la supervivencia del injerto (80% frente a 84%) [33].

En resumen, los hallazgos de este estudio sugieren que el protocolo combinado con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis que se usó, podría ofrecer beneficios importantes en la reducción de los anticuerpos específicos de donante, evidenciados por la reducción del tiempo en las listas de espera de trasplante de riñón o combinado hígado-riñón, de los pacientes hipersensibilizados; además, una tasa

de rechazo mediada por anticuerpos menores y grados de supervivencia aceptables. Además, este estudio, aunque en una pequeña cohorte, es el primero a nivel local en el que se describen las características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas de una población de pacientes altamente sensibilizados.

Conclusiones

A pesar de la gran variedad de protocolos propuestos por los diferentes grupos en el mundo para realizar un trasplante de manera exitosa, en la población especial de pacientes altamente sensibilizados no ha sido plenamente establecido un protocolo óptimo de inmunosupresión. Los resultados obtenidos en la pequeña cohorte del presente estudio sugieren que el protocolo de inmunosupresión aplicado podría ser considerado como una opción para el manejo de esta población. Por lo tanto, se requieren más estudios clínicos prospectivos y de cohorte que permitan confirmar estos hallazgos y determinar las complicaciones postrasplantes, incluyendo la supervivencia de los injertos a largo plazo. Adicionalmente, se deberá considerar el individualizar estos protocolos de acuerdo con la experiencia de cada centro.

Agradecimientos

Al Grupo de Nefrología y Trasplante del Hospital San Vicente Fundación.

Referencias

1. **Lopera-Medina MM.** La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Rev Gerenc Polit Salud* 2016;15:212-233.
2. **Srinivas TR, Flechner SM, Poggio ED, Askar M, Goldfarb DA, Navaneethan SD, et al.** Glomerular filtration rate slopes have significantly improved among renal transplants in the United States. *Transplantation* 2010;90:1499-1505.
3. **Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ.** The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1636-1642.
4. **Khalkhali HR, Ghafari A.** Prediction of long-term kidney failure in renal transplant with chronic allograft dysfunction using stage-specific hazard rates. *Exp Clin Transplant* 2012;10:8-13.
5. **Opelz G, Dohler B.** Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84:137-143.
6. **Moreso F, Hernández D.** ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología (Madrid)* 2013;33:14-26.
7. **Colvin RB.** Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1046-1056.
8. **Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD.** The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008;8:1367-1373.
9. **Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, Egawa H, Yurugi K, Masuda S, et al.** Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl* 2012;18:1333-1342.
10. **Askar M, Schold JD, Egtesad B, Flechner SM, Kaplan B, Klingman L, et al.** Combined liver-kidney transplants: allosensitization and recipient outcomes. *Transplantation* 2011;91:1286-1292.
11. **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. *Am J Transplant* 2008;8:324-331.
12. **Caro-Oleas JL, Gonzalez-Escribano MF, Gentil-Govantes MA, Acevedo MJ, Gonzalez-Roncero FM, Blanco GB, et al.** Clinical relevance of anti-HLA donor-specific antibodies detected by Luminex assay in the development of rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2012;94:338-344.
13. **Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, Suberbielle-Boissel C, Antoine C, Charron D, et al.** Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. *Am J Transplant* 2007;7:832-841.
14. **Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, et al.** De novo donor-spe-

- cific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant* 2009;9:2532-2541.
15. **Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E.** Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:922-936.
 16. **Patel R, Terasaki PI.** Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969;280:735-739.
 17. **Bohmig GA, Bartel G, Wahrmann M.** Antibodies, isotypes and complement in allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:411-418.
 18. **Bos IG, Ten Berge IJ, Hack CE.** Role of complement in graft rejection after organ transplantation. *Transfus Med Rev* 2002;16:251-264.
 19. **Sacks SH, Chowdhury P, Zhou W.** Role of the complement system in rejection. *Curr Opin Immunol* 2003;15:487-492.
 20. **Berrón-Pérez R, Penagos-Paniagua MJ, Zaragoza-Benítez JM, Rodríguez-Álvarez J, Blancas-Galicia L.** El sistema del complemento. Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa. *Alergia e Inmunol Pediatr* 2003;12:46-52.
 21. **Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al.** OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl 1:21-116.
 22. **Kim IK, Vo A, Jordan SC.** Transplantation in highly HLA-sensitized patients: challenges and solutions. *Transplant Res Risk Manage* 2014;6:99-107.
 23. **Bostock IC, Alberu J, Arvizu A, Hernandez-Mendez EA, De-Santiago A, Gonzalez-Tableros N, et al.** Probability of deceased donor kidney transplantation based on % PRA. *Transpl Immunol* 2013;28:154-158.
 24. **Dar W, Agarwal A, Watkins C, Gebel HM, Bray RA, Kokko KE, et al.** Donor-directed MHC class I antibody is preferentially cleared from sensitized recipients of combined liver/kidney transplants. *Am J Transplant* 2011;11:841-847.
 25. **Olausson M, Mjornstedt L, Norden G, Rydberg L, Molne J, Backman L, et al.** Successful combined partial auxiliary liver and kidney transplantation in highly sensitized cross-match positive recipients. *Am J Transplant* 2007;7:130-136.
 26. **Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, Degoey S.** A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346-351.
 27. **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.
 28. **Akalin E.** Posttransplant immunosuppression in highly sensitized patients. *Contrib Nephrol* 2009;162:27-34.
 29. **Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J.** Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:143-154.
 30. **Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC.** Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res* 2017;2017:6804678.
 31. **Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, Anglicheau D, Timsit MO, Martinez F, et al.** Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation* 2010;89:1403-1410.
 32. **Prieto F, Cabañas C, Villagra V.** Características de los pacientes en espera de trasplante renal. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2015;13:49-57.
 33. **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;89:1095-1102.