



Artículo original

Biopsia protocolaria como herramienta útil para evaluar respuesta a tratamiento en rechazo agudo mediado por anticuerpos, experiencia en Centro Médico Nacional «20 de Noviembre»



Protocol biopsy as support tool to evaluate response to treatment in acute antibody mediated rejection, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» experience

Citlali Fernández-Vivar,* José Horacio Cano-Cervantes,*
Mayra Matías-Carmona,* Regina Canade Hernández-Hernández†

* Alta Especialidad en Nefrología del Trasplante. Médico adscrito al Servicio de Nefrología del Trasplante.

† Subespecialidad en Nefropatología. Médico Adscrito al Servicio de Nefropatología.

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción: el estándar de oro para diagnosticar rechazo agudo en pacientes con trasplante renal es la biopsia de tejido. El pronóstico del injerto después del rechazo agudo tratado depende del tipo, la gravedad y prontitud con la que se identifique el evento inmunológico. El tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) es dirigido a remover los anticuerpos producidos por células B o por células plasmáticas, remover los anticuerpos antidonador específico (ADES) o inhibir el subsecuente daño del injerto mediado por complemento. Existen estrategias de seguimiento posterior a esquema de tratamiento antirrechazo, 1) parámetros bioquímicos; 2) respuesta histológica; y 3) medición de anticuerpos antidonador específico con títulos de intensidad media de fluoresceína.

Introduction: the biopsy is the gold standard for the diagnosis of acute rejection in kidney transplant patients. The prognosis on the allograft after an acute rejection depends on the type, gravity, and the promptness of the identification of the immunological event. The objective of treatment for an acute antibody mediated rejection is to remove the antibodies coming from B cells and plasmatic cells, remove donor-specific antibodies, and stop the complement system damage. There are strategies for monitoring the antirejection response to the treatment 1) biochemical markers; 2) histological response and 3) donor-specific antibodies titles by mean fluorescence intensity (MFI). **Objective:** to evaluate the response of anti-rejection treatment corroborated by post-treatment biopsy in renal

Citar como: Fernández-Vivar C, Cano-Cervantes JH, Matías-Carmona M, Hernández-Hernández RC. Biopsia protocolaria como herramienta útil para evaluar respuesta a tratamiento en rechazo agudo mediado por anticuerpos, experiencia en Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». Rev Mex Traspl. 2023; 12 (2): 87-96. <https://dx.doi.org/10.35366/111725>



Objetivo: evaluar la respuesta del tratamiento antirrechazo corroborado por biopsia postratamiento en los pacientes con trasplante renal con rechazo agudo mediado por anticuerpos en el Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre. **Material y métodos:** cohorte retrospectiva, descriptiva y analítica con revisión de expedientes de trasplantados renales con rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) en el CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero 2015 a abril 2021, se incluyeron 39 pacientes, se eliminaron dos pacientes por no contar con expediente completo, quedando 37, a los cuales se les otorgó tratamiento antirrechazo, se les realizó biopsia de control postratamiento de RAMA a los tres meses. Se comparó bioquímica e histológicamente la respuesta al tratamiento de RAMA, comparando el momento de diagnóstico de rechazo con los resultados obtenidos tres meses posteriores al tratamiento. Análisis estadístico: se realizó análisis descriptivo mediante frecuencia, media, mediana, desviación estándar. Las variables categóricas se analizaron con χ^2 , las continuas con t test o Z test, y las cualitativas ordinales con U de Mann Whitney; las asociaciones entre rechazo y parámetros bioquímicos mediante Spearman y Pearson y coeficientes de contingencia para variables categóricas; el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y comparación con Log-Rank test. **Resultados:** existió mejoría histológica en inflamación total (i, t, g, ptc, v) ($p < 0.0001$), i+t ($p = 0.027$), g+ptc ($p < 0.0001$), glomerulitis (g) ($p = 0.001$), C4d+ ($p = 0.007$) de acuerdo con Banff 2019 ($p \leq 0.05$) entre ambos grupos, pero no en CADI score ($p > 0.999$), y mejoría en parámetros bioquímicos; sin embargo, 54% (20 pacientes) persistió con rechazo en la biopsia de control, de ellos 95% presentó rechazo subclínico y requirió un tratamiento adicional. La incidencia para infecciones oportunistas posterior a tratamiento de rechazo fue de 13.5% (cinco pacientes), con una media de tiempo de aparición de la infección de 2 ± 0.5 meses. Los niveles de tacrolimus al momento de diagnóstico de RAMA se encontraron en una mediana de 5.7 ng/mL (IQR 25-75% 4.45-5.75 ng/mL) y los de ciclosporina en mediana de 97.8 ng/mL (IQR 25-75% 64-108 ng/dL). **Conclusiones:** es importante realizar biopsia de seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento antirrechazo para otorgar un tratamiento oportuno e impactar en la supervivencia del injerto y en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: rechazo, trasplante renal, biopsia, tratamiento, respuesta.

Abreviaturas:

ADES = anticuerpos antidonador específico
 AH = hialinosis arteriolar
 AM = ácido micofenólico
 CADI = *Chronic Allograft Damage Index*
 CKD-EPI = filtrado glomerular
 CMV = citomegalovirus
 CV = fibrosis de la íntima media
 g = glomerulitis
 HLA = antígenos leucocitarios humanos
 i = inflamación
 ICN = inhibidor de calcineurina

transplant patients with acute antibody-mediated rejection at the CMN 20 de Noviembre. **Material and methods:** retrospective, descriptive and analytical cohort study in kidney transplant patients with acute antibody mediated rejection by the review of medical reports and database from January 2015 to April 2021, we select 39 patients and eliminate 2 patients because they didn't have complete records, 37 patients finally included, who received antirejection treatment and have 3 months post treatment allograft biopsy. We compared biochemical and histological parameters from the biopsy at the time of acute antibody mediated rejection diagnosis and after anti rejection treatment. Statistical analysis: we did descriptive analysis by frequency, mean, median, standard deviation. We use χ^2 test for the categorical variables, t test or Z test for the continuous variables and Mann-Whitney U tests for ordinal and qualitative variables. The association by rejection and biochemical parameters by Spearman and Pearson and contingency coefficient for categorical variables. The survival analysis by Kaplan-Meier curves and Log-Rank test. **Results:** we found histological improvement in total inflammation (i, t, g, ptc, v) ($p < 0.0001$), i+t ($p = 0.027$), g+ptc ($p < 0.0001$), glomerulitis (g) ($p = 0.001$), C4d+ ($p = 0.007$) by Banff 2019 ($p \leq 0.05$) between 2 groups, but not in CADI score ($p > 0.999$), and also biochemical parameters improvement, but 54% (20 patients) remain with rejection in the control biopsy, from them 95% have subclinical rejection and required an additional treatment. The incidence of opportunistic infections after anti rejection treatment was 13.5% (5 patients) with a media of presentation of 2 ± 0.5 months. The median tacrolimus levels at the time of acute antibody mediated rejection was 5.7 ng/mL (IQR 25-75% 4.45-5.75 ng/mL) and cyclosporin median levels was 97.8 ng/mL (IQR 25-75% 64-108 ng/dL). **Conclusions:** it's important to do protocol monitoring biopsy after an anti rejection treatment for a timely treatment to reach an impact in the surveillance allograft and patient quality of life.

Keywords: rejection, kidney transplant, biopsy, treatment, response.

IFTA = fibrosis intersticial y atrofia tubular
 IVIG = inmunoglobulina humana intravenosa
 MFI = intensidad media de fluoresceína
 MPD = metilprednisolona
 PDN = prednisona
 PLEX = terapia de recambio plasmático terapéutico
 PRA = panel de anticuerpos reactivos
 ptc = capilaritis peritubular
 RAMA = rechazo agudo mediado por anticuerpos
 RTX = rituximab
 t = tubulitis
 TXG = glomerulopatía del trasplante
 v = inflamación vascular

INTRODUCCIÓN

El estándar de oro para diagnosticar rechazo agudo en pacientes con trasplante renal es la biopsia de tejido. Las indicaciones para realizar una biopsia en el contexto de rechazo agudo incluyen un deterioro agudo o inexplicado de la función renal o la presencia de un marcador consistente con rechazo agudo.¹

De acuerdo con la clasificación de Banff 2019 la categoría de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) activo incluye^{2,3} biopsia con criterio histológico y C4d o anticuerpos antidonador específico (ADES),² considerando lo siguiente:

1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda, incluyendo uno o más de los siguientes:
 - a. Inflamación de microvasculatura ($g > 0$ o $ptc > 0$) en ausencia de glomerulonefritis *de novo* o recurrente, independientemente de que haya criterios de cambios limítrofes, de rechazo celular, o de infección.
 - b. Arteritis de la íntima transmural ($v > 0$).
 - c. Microangiopatía trombótica aguda.
 - d. Lesión tubular aguda.
2. Evidencia de interacción reciente de anticuerpos con el endotelio (C4d lineal/incremento en la transcripción de genes de daño endotelial).
3. Evidencia serológica de ADES.

La glomerulitis (g), de acuerdo con la clasificación de Banff se define como la inflamación mononuclear + 3 células en asa glomerular, categorizándose como g0: sin glomerulitis 0%, g1: 1-25% del glomérulo, g2: 25-75% del glomérulo y g3: >75% del glomérulo.²

La capilaritis peritubular (ptc) se define como la inflamación mononuclear + 3 célula en capilar peritubular, categorizándose como ptc0: no hay 0%, ptc1: >10% máximo 3-4 células inflamatorias en la luz, ptc 2: 5-10 células en la luz y ptc 3 > 10 células en la luz.^{2,3}

La inflamación vascular (v) se define como la presencia de células mononucleares en la íntima o en la media de las arterias o necrosis de la media, categorizándose como: v0 sin arteritis, v1 arteritis de la íntima en < 25% de la luz, v2 arteritis de la íntima en $\geq 25\%$ de la luz, v3 arteritis de transmural o necrosis fibrinoide de la media.^{2,3}

La escala de CADi (*Chronic Allograft Damage Index*) fue introducida a inicios de 1990, con el propósito de clasificar numéricamente las lesiones patológicas

en los trasplantes renales. Es la suma de seis lesiones histopatológicas frecuentemente vistas en las biopsias que correlacionan con la función y desenlace del injerto. Incluye inflamación intersticial, atrofia tubular, fibrosis intersticial, engrosamiento fibrointimal arterial, incremento en la matriz mesangial y el porcentaje de glomérulos esclerosados. Correlaciona con la función del injerto y el desenlace tardío del injerto y puede ser usado como un marcador subrogado en ensayos clínicos, también es útil en la toma de decisiones y da un puntaje numérico simple para la extensión del daño crónico del injerto renal.⁴

La supervivencia del injerto a corto plazo ha mejorado, pasando de una probabilidad de pérdida por cualquier causa durante el primer año postrasplante renal de 9.1% en el año 2000 a 7.7% en 2011; sin embargo, este beneficio no se refleja en una mejoría significativa de la supervivencia del injerto a largo plazo.⁵

Los receptores que presentan eventos de rechazo tienen 50% de riesgo incrementado de pérdida del injerto, comparado con aquéllos sin evento inmunológico durante su evolución, siendo el riesgo mayormente incrementado en los pacientes que presentan RAMA con componente vascular.⁶

La presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) tanto en las etapas pretrasplante como postrasplante (ADE *de novo*) representan de los principales factores para RAMA.⁷⁻¹⁰ En la etapa postrasplante los ADE *de novo* se presentan con una incidencia anual de 4 a 6% con un tiempo de aparición de 4.6 años.¹¹ A los 10 años se han encontrado en una incidencia de 24%, la mayoría presentándose durante el primer año (11%) con crecimiento paulatino a 20% a los 4 años.⁷

El enfoque del tratamiento de rechazo agudo se basa en el diagnóstico y la clasificación de la patología inmunológica, la agresividad del tratamiento sigue a la gravedad de las lesiones que se identifican en el estudio histopatológico. El pronóstico del injerto después del rechazo agudo tratado también depende del tipo, la gravedad y prontitud con la que se identifique el evento inmunológico.¹²

El tratamiento de RAMA es dirigido a remover los anticuerpos producidos por células B o por células plasmáticas, remover los ADES o inhibir el subsecuente daño del injerto mediado por complemento.¹

Roberts y colaboradores realizaron un metaanálisis donde evaluaron 12 ensayos comparativos del tratamiento de RAMA entre 1950 y 2011, estos ensayos con una media de 13 pacientes por brazo, con grandes grados de heterogeneidad, incluidos pacientes con le-

siones agudas y crónicas, reportaron una baja calidad de evidencia que soporta a las terapias de remoción de anticuerpos, terapia de recambio plasmático terapéutico (PLEX), y una muy baja calidad de evidencia para otros tratamientos.¹³

Wan y colaboradores en 2018 realizaron un metaanálisis donde incluyeron nueve estudios adicionales a los reportados por Robert y colaboradores, de los cuales cuatro eran aleatorizados y tres más eran resúmenes, reportando resultados similares.¹⁴

Los pulsos de metilprednisolona, tres a cinco sesiones de PLEX, inmunoglobulina humana intravenosa (IVIG) con o sin rituximab, ha sido la estrategia terapéutica más usada en los centros de trasplante renal y es generalmente considerada como el estándar de tratamiento para RAMA.¹⁵⁻¹⁷ Un régimen típico de PLEX consta de un mínimo de tres a cinco sesiones, remoción de 1.5 de volumen plasmático seguido de la administración de IVIG 100-200 mg/kg con o sin dosis única de rituximab (RTX) calculado a 375 mg/m².¹ En nuestro hospital el protocolo de tratamiento antirrechazo estándar consiste en 3 bolos de metilprednisolona (MPD) + inmunoglobulina + PLEX (3 a 5 sesiones), RTX.

Entre las estrategias de seguimiento posterior al tratamiento antirrechazo, se encuentran la determinación de creatinina y albuminuria, medición de ADES y los títulos de estos con intensidad media de fluoresceína (MFI), así como el realizar biopsia de injerto renal para determinar a nivel histopatológico la respuesta al tratamiento y el pronóstico en cuanto a funcionalidad y supervivencia del injerto. 1) Evaluar a nivel clínico con medición de parámetros bioquímicos; basado en la reducción de 50% de cifras de creatinina (o albuminuria) respecto a la cifra más alta documentada durante la evolución o la normalización hasta la creatinina basal, definida como la creatinina más baja y estable durante su seguimiento clínico en ausencia de patologías agudas; 2) respuesta histológica, la cual estima en la biopsia realizada a los tres meses del término del esquema terapéutico, en la cual se evalúa el porcentaje de inflamación persistente o ausente en los compartimientos glomerulares y vasculares, así como la disminución o ausencia de marcadores de daño como el C4d; y 3) medición de ADES con títulos de MFI, haciendo una comparativa con las características de esta prueba realizada previo al inicio del tratamiento; dicha prueba cataloga a los pacientes en dos subgrupos: pacientes respondedores (definidos como ausencia de ADES o una reducción de MFI títulos < 1,000) y no respondedores (persistencia de ADES a títulos >1,000), suponiendo que una reducción en títulos de MFI trasplata

una reducción en la respuesta inmunológica en el injerto.¹⁸

Nankivell y su equipo en 2003 investigaron la pérdida de función de injertos renales en etapas tempranas y tardías después del trasplante y demostraron que los cambios en la progresión histológica crónica después del primer año del trasplante fueron atribuidos a toxicidad por inhibidores de la calcineurina.¹⁹

Sellarés y su grupo demostraron 7% de RAMA y rechazo mixto en los primeros seis meses después del trasplante⁹ y Cherukuri y colaboradores demostraron 10% de RAMA dentro de los primeros tres meses a un año posterior al trasplante que siempre se detectaba en presencia de rechazo mediado por células T y enfatizaba peor desenlace en aquéllos que no respondían a tratamiento.²⁰

Lefacher y su grupo en 2009 evaluaron la respuesta a tratamiento de RAMA (12 pacientes) con supervivencia del injerto de 92% con media de seguimiento de 36 meses, evaluado posterior a tratamiento antirrechazo.²¹

Ruangkanchanasetr y colaboradores en 2014 incluyeron 13 pacientes con RAMA en su estudio, observando que existe reducción de creatinina en 85% de los pacientes.²²

Tatar y su equipo en 2015 realizaron un estudio donde incluyeron 10 pacientes que presentaron RAMA de 2003 a 2010, a los cuales ofrecieron tratamiento para el mismo con plasmaféresis + IVIG, encontrando mejoría posterior a tratamiento en creatinina en ocho pacientes.²³

Larpparisuth y colaboradores publicaron un estudio en 2014 donde evaluaron retrospectivamente la respuesta a tratamiento de RAMA en 25 pacientes, de 2005 a 2012, encontrando supervivencia del injerto en 20 pacientes (80%) posterior al tratamiento.²⁴ Sin embargo, la mejoría clínica no se confirmó histopatológicamente con biopsia de protocolo posterior a tratamiento en dichos estudios.

En forma más reciente, en 2020 Funda Tasli Alkan y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento antirrechazo mediante la evaluación clínica e histopatológica posterior a tratamiento antirrechazo, realizando biopsia después del tercer mes de tratamiento en dos formas, por indicación en aquéllos que no tenían respuesta clínica ni bioquímica (no respondedores) y biopsia protocolaria en todos los pacientes con mejoría en la función renal después del tercer mes de tratamiento (respondedores). En su población 362 pacientes recibieron trasplante renal de enero 2010 a enero 2018, de esos, 33 pacientes (9.1%) tuvieron

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes por tipo de donador.

	Donador vivo (n = 23)	Donador cadavérico (n = 14)	p
Edad (años), n (%)	31 (20-52)	32 (26-60)	0.380
Masculino, n (%)	15 (65.2)	8 (57.1)	0.732
Etiología de la ERC			
Diabetes	0	1	0.378
Hipertensión	1	2	0.282
Glomerulopatía	3	0	0.158
Otras	3	1	0.575
No filiada	16	10	0.636
Panel de anticuerpos reactivos (PRA)			
Clase I (%) IQR (25-75)	1.5 (0-4.75)	4 (2-12.5)	0.264
Clase II (%) IQR (25-75)	19 (9.5-50)	16 (7-30)	0.785
Terapia de inducción			
Basiliximab	18	2	0.0002
Timoglobulina	5	12	0.0002
Terapia de mantenimiento			
PDN+AMF+ICN	22	13	> 0.999
PDN+ICN	0	1	0.193
PDN+ICN+mTOR	1	0	> 0.999
Parámetros bioquímicos			
Albuminuria (mg/24 horas) IQR (25-75%)	10 (5-43)	13.5 (3.67-49.7)	0.763
Creatinina (mg/dL) IQR (25-75%)	1.4 (1.2-1.8)	1.8 (1.25-2.42)	0.092
TFG (CKD-EPI) IQR (25-75%)	68 (50-81)	44.5 (26.75-79)	0.080

ERC = enfermedad renal crónica. PRA = panel de anticuerpos reactivos. IQR = rango intercuartil. PDN = prednisona. AMF = ácido micofenólico. ICN = inhibidor de calcineurina. mTOR = diana de rapamicina en células de mamífero. TFG = tasa de filtrado glomerular. CKD-EPI = fórmula para cálculo de filtrado glomerular.

diagnóstico histopatológico de RAMA o RMT (rechazo mixto). De ellos, 20 pacientes (55%) de los 33 tenían diagnóstico de RAMA. El tratamiento instaurado consistió en metilprednisolona 500-1,000 mg por tres días + plasmaféresis por cinco días + inmunoglobulina intravenosa calculada a 2 g/kg, aplicada en dosis dividida después de las sesiones de plasmaféresis de 20 g/día + timoglobulina en pacientes con rechazo mixto a dosis de 1-2 mg/kg. La media de seguimiento fue de 35 ± 20 meses.²⁵

La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con la indicación y resultados de la biopsia de seguimiento. En la biopsia de seguimiento posterior al tratamiento encontraron que tanto la positividad como la severidad de RAMA habían disminuido; sin embargo, a pesar de que g+ptc e i+t habían disminuido, se observó incremento en fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA), así como en fibrosis de la íntima media + hialinosis arteriolar (CV+AH) (0.8 ± 0.9 y 1.0 ± 0.9). La glomerulopatía del trasplante (TXG) fue encontrada

en 43% (14 pacientes) de los 33 pacientes, de ellos 13 fueron no respondedores. En la biopsia final de seguimiento encontraron glomerulopatía del trasplante en nueve pacientes. La respuesta clínica y bioquímica satisfactoria al tratamiento fue encontrada en 76%; sin embargo, no así la respuesta histopatológica. Después del tratamiento, la creatinina y los hallazgos histopatológicos mostraron mejoría en 18 de 33 pacientes (55%). En 15 casos no se obtuvo respuesta al tratamiento y se requirió tratamiento adicional. La eficacia del tratamiento valorada por creatinina fue encontrada en 76% de los pacientes. En la biopsia postratamiento de seguimiento, el rechazo fue totalmente erradicado sólo en 20 de los 33 pacientes que presentaron RAMA + rechazo mediado por células T (61%) y los hallazgos histopatológicos se caracterizaron por cambios inespecíficos. En las biopsias finales de tratamiento, nueve pacientes tenían RAMA crónico, uno amiloidosis, dos nefritis intersticial y uno nefropatía por BK. La media del score de CAD1 fue 4.25 ± 2.4 (rango del 1 al 10).²⁵

Por todo esto es que desarrollamos este estudio con la finalidad de evaluar la respuesta del tratamiento antirrechazo corroborado por biopsia postratamiento en los pacientes con trasplante renal con rechazo agudo mediado por anticuerpos en el Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una cohorte retrospectiva descriptiva y analítica con revisión de expedientes de los casos con trasplante renal con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos en el CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero 2015 a abril 2021. Se incluyeron inicialmente 39 casos que presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA), se eliminaron dos por no contar con expediente completo, se incluyeron en total 37 que recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo de tratamiento para RAMA del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (3 bolos de MPD + PLEX 3 a 5 sesiones + inmunoglobulina + RTX), a los cuales se les realizó biopsia de control postratamiento de RAMA a los tres meses, se comparó bioquímica e histológicamente la respuesta al tratamiento de RAMA, comparando el momento de diagnóstico de rechazo con los resultados obtenidos tres meses después del tratamiento.

Las características basales se reportaron de acuerdo con su distribución, medianas y rangos intercuantiles para variables de distribución anormal o media y desviación estándar en aquéllas con distribución normal para variables continuas. Las variables cualitativas se resumieron como frecuencias absolutas, relativas y porcentajes. Las variables categóricas se analizaron a través de chi cuadrada, mientras que t test o Z test para variables continuas o U de Mann Whitney se utilizará para variables cualitativas ordinales.

Tabla 2: Comparación histológica entre la biopsia al momento de diagnóstico de RAMA y la biopsia postratamiento a los tres meses.

CADI score	1.21	1.21	> 0.999
Inflamación total (i, t, g, ptc, v)	5.64	2.94	< 0.0001
i + t	1.32	0.62	0.027
g + ptc	3.35	2.24	< 0.0001
Glomerulitis (g)	1.27	0.87	0.001
C4d+	1.02	0.56	0.007

CADI = *Chronic Allograft Damage Index*. i = inflamación. t = tubulitis. g = glomerulitis. ptc = capilaritis peritubular. v = inflamación vascular.

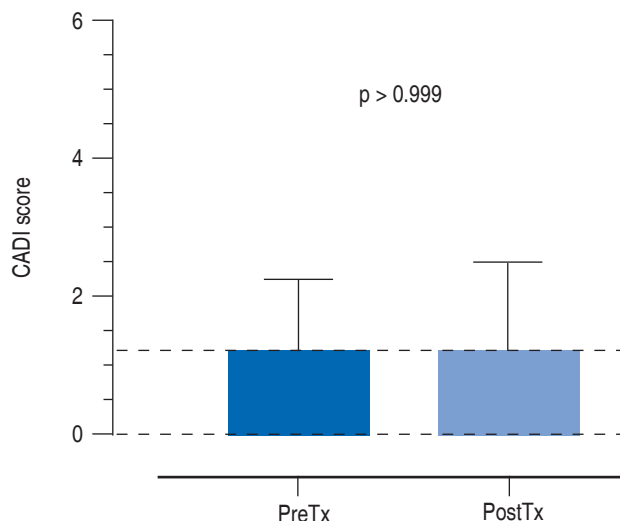


Figura 1: *Chronic Allograft Damage Index (CADI) score al rechazo vs postratamiento.*

Se buscaron asociaciones entre los grados y severidad del rechazo, así como parámetros bioquímicos mediante correlación de Spearman para datos ordinales, Pearson para variables continuas cuantitativas o coeficientes de contingencia para variables categóricas.

Para el análisis de supervivencia, se realizaron curvas de Kaplan-Meier y comparación a través de Log-Rank test.

El análisis estadístico se efectuó con el programa Graph Pad Prism versión 9.3.1.

Se estableció un nivel de significancia de $p \leq 0.05$ y 95% como intervalo de confianza.

RESULTADOS

Los pacientes tenían un promedio de edad de 34.1 ± 9.55 años, 14 del sexo femenino y 23 del sexo masculino. Las características demográficas por tipo de donante de los pacientes se mencionan en la *Tabla 1*.

Se compararon hallazgos histológicos entre la biopsia al momento de diagnóstico de RAMA y la biopsia de control a los tres meses de tratamiento de RAMA, de acuerdo a la clasificación de Banff 2019, encontrando que existe diferencia en los cambios histológicos de la inflamación total (i, t, g, ptc, v) ($p < 0.0001$), i+t ($p = 0.027$), g+ptc ($p < 0.0001$), glomerulitis (g) ($p = 0.001$), C4d+ ($p = 0.007$) entre ambos grupos, y también se realizó comparación con CADI score ($p > 0.999$), en el cual no se encontró diferencia a nivel histológico al

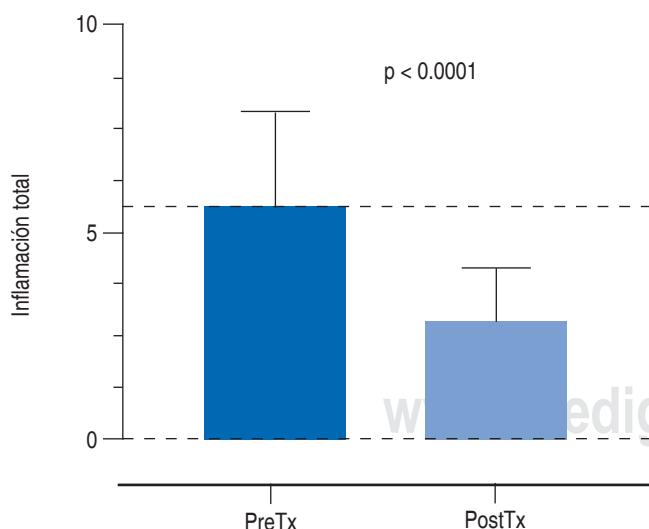
momento de rechazo y postratamiento (*Tabla 2 y Figuras 1 a 4*).

Se realizó el análisis creatinina, albuminuria y filtrado glomerular al momento de diagnóstico de RAMA con respecto a creatinina, albuminuria y filtrado glomerular postratamiento a los tres y seis meses.

La mediana de creatinina al momento de diagnóstico de RAMA se encontró en 2.7 mg/dL (IQR 25-75% 1.8-4.3 mg/dL) y posterior al tratamiento de RAMA en 2.1 mg/dL (IQR 25-75% 1.5-4.06 mg/dL) $p = 0.0025$, se encontró que en el seguimiento de los pacientes se mantenía esa mejoría en la creatinina a los seis meses postratamiento con mediana de 2.0 mg/dL (IQR 25-75% 1.4-3.9 mg/dL) $p = 0.0115$.

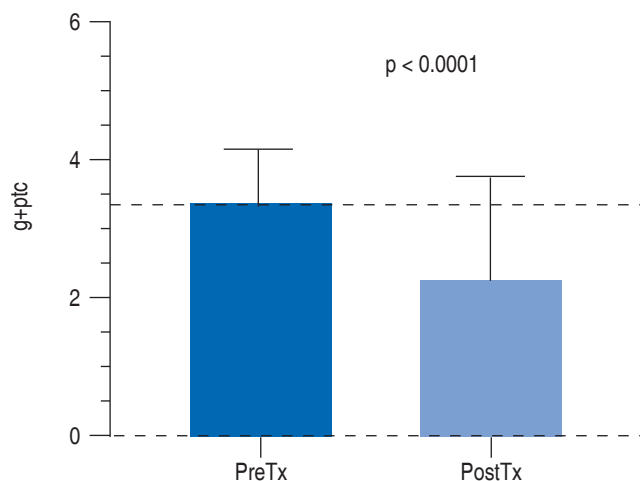
La mediana de albuminuria al diagnóstico de RAMA se encontró en 56 mg/24 horas (IQR 25-75% 11.6-146.5 mg/24 horas), a los tres meses posterior al tratamiento en 28 mg/24 horas (IQR 25-75% 7.4-120 mg/24 horas) $p = 0.067$, y a los seis meses postratamiento en 46 mg/24 horas (IQR 25-75% 5.5-35 mg/24 horas) $p = 0.236$.

El filtrado glomerular (CKD-EPI) al momento de diagnóstico de RAMA comparado con el filtrado glomerular posterior al tratamiento a los 3 y 6 meses fue diferente estadísticamente, con una mediana de 30 mL/min (IQR 25-75% 15-45.5 mL/min) al momento del diagnóstico comparado con una mediana de 43 mL/min (IQR 25-75% 17-58 mL/min) a los tres meses $p =$



i = inflamación. t = tubulitis. g = glomerulitis. ptc = capilaritis peritubular. v = inflamación vascular.

Figura 2: Inflamación total (i, t, g, ptc, v) al rechazo vs postratamiento.



g = glomerulitis. ptc = capilaritis peritubular.

Figura 3: g+ptc al rechazo vs postratamiento.

0.009 y una mediana a los seis meses de 44 mL/min (IQR 25-75% 16-58 mL/min) $p = 0.0003$.

Los valores de MFI al diagnóstico de RAMA y posterior al tratamiento fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos $p \leq 0.0001$, encontrándose al diagnóstico de rechazo MFI > 4,000 en 26 pacientes (70%), MFI de 1,000-3,999 en nueve pacientes (24.3%) y MFI 4,000 en un paciente (2.7%), MFI de 1,000-3,999 en 15 pacientes (40.5%) y MFI < 1,000 en 21 pacientes (56.7%).

El panel reactivo de anticuerpos (PRA) clase I al diagnóstico de RAMA tuvo una mediana de 5% (IQR 25-75% 1-8%) y postratamiento una mediana de 2% (IQR 25-75% 0-5%) $p = 0.0007$ y el PRA. clase II al diagnóstico de RAMA se encontró con una mediana de 13% (IQR 25-75% 7-19.5%) y posterior al tratamiento en una mediana de 8% (IQR 25-75% 2-16.5%) $p = 0.0032$.

Se encontró persistencia de rechazo en la biopsia de control postratamiento en 20 pacientes (54%), de ellos sólo un paciente presentó criterios de disfunción aguda de injerto por Delta de creatinina y 19 (95%) presentaron rechazo subclínico.

En el seguimiento del caso, se encontró que la incidencia para infecciones oportunistas posterior a tratamiento de rechazo fue de 13.5% (cinco pacientes), con una media de tiempo de aparición de la infección de 2 ± 0.5 meses. De estos cinco casos, dos (40%) presentaron infección por citomegalovirus (CMV) y tres (60%) infección por virus BK.

Respecto al tratamiento de mantenimiento, 35 pacientes (94.5%) se mantenían con tratamiento a base

de prednisona (PDN) + ácido micofenólico (AMF) + inhibidor de calcineurina (ICN), un paciente con PDN + ICN y un paciente con PDN + AMF + mTOR. El inhibidor de calcineurina mayormente utilizado fue tacrolimus en 34 casos (91.8%) y ciclosporina en tres pacientes (8.1%). Los niveles de tacrolimus al momento de diagnóstico de RAMA se encontraron en una mediana de 5.7 ng/mL (IQR 25-75% 4.45-5.75 ng/mL) y los de ciclosporina en mediana de 97.8 ng/mL (IQR 25-75% 64-97.8 ng/dL).

Los pacientes que tuvieron pérdida de la función de injerto (nueve pacientes, 24%) posterior al tratamiento de RAMA presentaron esta pérdida de función entre los tres y 18 meses, con media de 8.77 meses.

La supervivencia global del injerto un año después del tratamiento se encontró en 34 pacientes (91.8%). La supervivencia global del injerto a los 60 meses fue de 75.6% (28 pacientes), conservando la función del injerto en 100% a los 60 meses en el grupo de los respondedores y en 45% de los no respondedores, $p < 0.009$ (Figura 5).

DISCUSIÓN

El rechazo agudo mediado por anticuerpos sigue siendo un desafío para el clínico puesto que constituye la principal causa de pérdida de la función de injerto a corto y largo plazo.

El enfoque del tratamiento de rechazo agudo se basa en el diagnóstico preciso y la clasificación de la patología inmunológica, y el tratamiento generalmente sigue a la gravedad de las lesiones que se identifican en el estudio histopatológico. El pronóstico del injerto

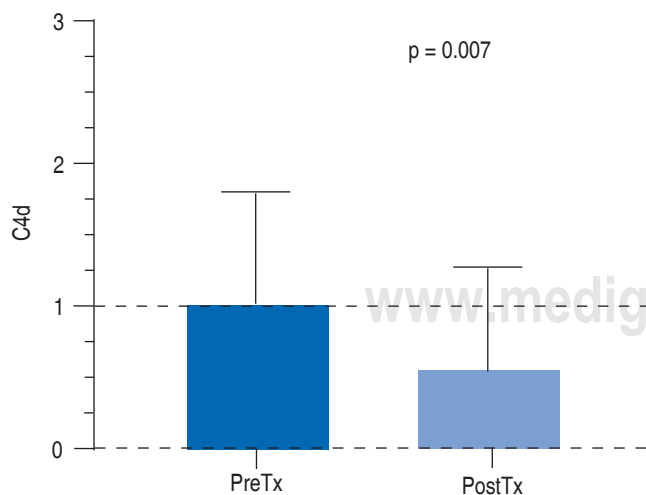


Figura 4: C4d al rechazo vs postratamiento.

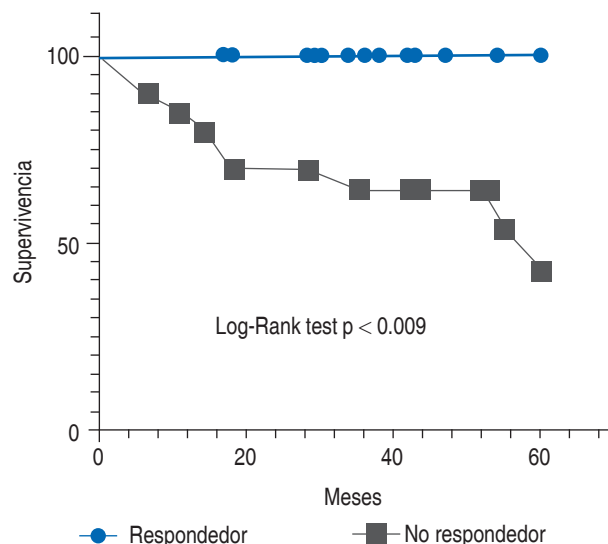


Figura 5: Supervivencia del injerto en respondedores vs no respondedores al tratamiento.

después del rechazo agudo tratado depende del tipo, la gravedad y prontitud con la que se identifique el evento inmunológico.²

Es importante conocer la respuesta al tratamiento de rechazo de acuerdo con nuestro protocolo institucional (3 bolos de MPD + PLEX (3 a 5 sesiones) + inmunoglobulina, RTX), con la finalidad de establecer medidas oportunas para impactar en el pronóstico de la supervivencia del injerto de nuestros pacientes. Nuestro protocolo de tratamiento está basado en protocolos internacionales de tratamiento, en donde constituye al momento en la estrategia terapéutica más usada en centros de trasplante renal y se considera como estándar de tratamiento para RAMA.¹⁵⁻¹⁷

Encontramos que 18 pacientes (48.6%) no tenían adecuada adherencia al tratamiento al momento de diagnóstico de RAMA. La falta de adherencia ha sido un factor importante para RAMA, lo cual ha sido descrito previamente por Sellarés y colaboradores en 2012, que encontraron que 47% de los pacientes no fue adherente al tratamiento.⁹

En nuestra población encontramos que después del tratamiento de RAMA, 31 casos (83.7%) tuvieron mejoría en la creatinina, lo cual concuerda con reportes de Ruangkanhasetr y colaboradores en 2014 que incluyeron 13 pacientes con RAMA en su estudio, observando reducción de creatinina en 85% de los casos²² y con Tatar y su equipo en 2015 que encontraron mejoría en creatinina en ocho de 10 casos (80%) que incluyeron en su estudio.²³

Después del tratamiento de RAMA, 32 pacientes (86.4%) tuvieron disminución en los títulos de MFI, de los cuales sólo uno permaneció con títulos mayores a 4,000 (2.7%), títulos entre 1,000 y 3,999 15 pacientes (40.5%) y títulos menores a 1,000 21 pacientes (56.7%). Los pacientes que tuvieron pérdida de injerto en nuestra población (nueve pacientes, 24%) tenían títulos de 1,000-3,999. Se ha descrito que la disminución en títulos de MFI constituye una medida de la respuesta al tratamiento ya que la reducción en títulos de MFI trasporta una reducción en la respuesta inmunológica en el injerto.¹⁸

El filtrado glomerular (CKD-EPI) tuvo mejoría en los pacientes posterior al tratamiento de RAMA, incremento de una media de 30 mL/min al momento de diagnóstico de RAMA a media de 43 y 44 mL/min a los tres y seis meses posteriores al tratamiento respectivamente, teniendo significancia estadística $p = 22.23$.

En nuestro estudio encontramos que existe disminución en la inflamación a nivel histológico (BANFF 2019) en la biopsia de protocolo a los tres meses después del tratamiento de RAMA, en g, ptc, i, t e inflamación total y la desaparición o disminución de C4d comparada con la biopsia al momento de diagnóstico de RAMA ($p < 0.05$), no así en el score de C4d ($p > 0.99$), lo cual coincide con lo reportado por Funda Talsi Alkan y colaboradores en 2020;²⁵ sin embargo, encontramos que si bien existió mejoría bioquímica en más de 80% de los pacientes en creatinina, albuminuria, disminución de MFI, filtrado glomerular y mejoría histológica aparente al existir disminución en la inflamación; 20 pacientes (54%) persistieron con RAMA en la biopsia de control postratamiento de los tres meses a pesar de disminución en la inflamación y requirieron tratamiento adicional para el mismo, y finalmente de los 20 pacientes que habían persistido con RAMA, nueve pacientes (45%) perdieron la función de injerto. Nuestros resultados son similares a los encontrados por Funda Tasli Alka y cols, estos autores encontraron mejoría bioquímica satisfactoria en 76% de los pacientes pero no mejoría histológica que la encontraron en 55% de los pacientes.²⁵

De los pacientes que presentaron persistencia de rechazo en la biopsia de control postratamiento (20 pacientes, 54%), sólo un paciente presentó criterios de disfunción aguda de injerto por Delta de creatinina en el seguimiento a los tres meses, siendo el diagnóstico de rechazo subclínico en 19 pacientes (95%).

El protocolo de nuestro centro hospitalario es seguro, ya que solo 13.5% (cinco pacientes), presenta-

ron infecciones oportunistas (CMV y BK) posterior al tratamiento de RAMA, con una media de tiempo de aparición de la infección de 2 ± 0.5 meses.

La pérdida de función de injerto en nuestra sede fue en nueve pacientes (24% del total de los pacientes con RAMA, 45% de los no respondedores) en el periodo estudiado (enero 2015 a abril 2021). La supervivencia del injerto renal 1 año posterior al tratamiento fue de 91.8% (34 pacientes) y la supervivencia global del injerto en pacientes con RAMA fue de 75.6% de los pacientes a los 60 meses, equiparable a lo reportado en literatura internacional, reportes de Lefaucher y colaboradores en 2009 evaluaron la respuesta a tratamiento de RAMA en 12 pacientes, encontrando supervivencia del injerto de 92% con media de seguimiento de 36 meses.²¹ Larpparisuth y colaboradores en 2014 evaluaron retrospectivamente la respuesta a tratamiento de RAMA en 25 pacientes de 2005 a 2012, encontrando supervivencia del injerto en 20 pacientes (80%) posterior al tratamiento,²⁴ sin embargo, la mejoría clínica en los estudios de Lefaucher y de Larpparisuth no se confirmó histopatológicamente con biopsia de protocolo posterior a tratamiento en dichos estudios, a diferencia de nuestro hospital, además de que a diferencia de estos autores, el periodo de seguimiento en nuestro hospital fue más prolongado.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio existió mejoría histológica (disminución de inflamación) a los tres meses posterior al tratamiento de RAMA y mejoría en parámetros bioquímicos, sin embargo, en 54% (20 pacientes) persistió RAMA en la biopsia de control y requirió de un tratamiento adicional para el mismo, de estos pacientes que persistieron con RAMA en la biopsia de protocolo a los tres meses, el 95% tenía rechazo subclínico.

Es importante realizar biopsia protocolo de seguimiento de los pacientes posterior al trasplante para poder diagnosticar rechazo subclínico y poder ofertar un tratamiento oportuno y considerar también la biopsia protocolaria posterior a un tratamiento de RAMA, ya que si bien puede existir mejoría clínica y bioquímica en los pacientes, no sucede lo mismo a nivel histológico donde puede persistir RAMA y de no diagnosticarlo a tiempo se puede omitir dar tratamiento adicional a los pacientes y con ello verse limitada la supervivencia del injerto a largo plazo.

La biopsia de protocolo a los tres meses posterior a tratamiento de RAMA es un método diagnóstico impor-

tante, que debería realizarse en los centros que tienen acceso a la misma para poder impactar en la función del injerto y al mismo tiempo en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

- Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (3): 430-438.
- Loupy A, Haas M, Roufosse C et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020; 20: 2318-2331.
- Loupy A, Mengel M, Haas M. 30 years of the International Banff Classification for allograft pathology: the past, present and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney International.* 2022; 101 (4): P678-691.
- Helantera I, Ortiz F, Koskinen P. Chronic allograft damage index (CADI) as a biomarker in kidney transplantation. Springer Science+Business Media Dordrecht 2015.
- Saran R, Li Y, Robinson B et al. US renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 Suppl 1: S1-305.
- McDonald S, Russ G, Campbell S et al. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1201-1208.
- Everly MJ, Rebellato LM, Haish CE et al. Incidence and impact of *de novo* donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation.* 2013; 95: 410-417.
- Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 17: 348-357.
- Sellarés J, Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12: 388-399.
- Einecke G, Sis B, Reeve J et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2520-2531.
- Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of *de novo* donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012; 12: 1157-1167.
- Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet.* 2013; 381: 313-319.
- Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation.* 2012; 94: 775-783.
- Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2018; 102 (4): 557-568.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) TransplantWork Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 [Suppl 3]: S1-S155.
- Gaber AO, First MR, Tesi RJ et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998; 66: 29-37.
- Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD004756.
- Yamada C, Ramon DS, Cascalho M et al. Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by HLA specificity in post-kidney transplant recipients, transfusion. 2014; 55 (4): 727-735.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2326-2333.
- Cherukuri A, Mehta R, Sharma A et al. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence. *Kidney Int.* 2019; 96: 202-213.
- Lefaucher Carmen, Loupy A, Vernerey D et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet.* 2013; 381: 313-319.
- Ruangkanchanasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S et al. Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014; 4: 328-333.
- Tatar E, Uslu A, Simsek C, Vardar E. Evaluation of late antibody-mediated rejection (C4d-mediated rejection): a single-center experience. *Exp Clin Transplant.* 2015; Suppl 1: 259-262.
- Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, Cheunsuchon B, Parichatikanon P, Premasathian N. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014; 46: 474-476.
- Tasli Alkan F, Tatar E, Karatas M et al. Response to treatment in kidney transplant recipients with acute antibody-mediated rejection: a follow-up biopsy study. *Clin Nephrol.* 2020; 93 (2): 85-90.

Correspondencia:
Cittali Fernández-Vivar
E-mail: lali_fdez@hotmail.com