



Pacientes de alto riesgo inmunológico: la carrera en la desensibilización

High immunological risk patients: the race in desensitization

Lucino Bahena-Carrera*

* Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Central Militar. Ciudad de México, México. ORCID: 0009-0000-7314-9664



Abreviaturas:

ADE = anticuerpos donante específicos

CMV = citomegalovirus

HLA = antígeno leucocitario humano (*Human Leucocyte Antigen*)

IgIV = inmunoglobulina G intravenosa

PRA = panel reactivo de anticuerpos (*Panel-Reactive Antibodies*)

El aspecto más importante en el protocolo pretrasplante renal es la estratificación del riesgo inmunológico específico del receptor. La literatura de *background* define el alto riesgo inmunológico: pacientes retrasplantados, antecedente de pérdida de la función del injerto previo por aspectos inmunológicos, trasplante ABO incompatible (ABOi), presencia de anticuerpos donante específicos (ADE), panel reactivo de anticuerpos (PRA) > 25% o aquellos con prueba cruzada (XM) incompatible.

Para trasplantar exitosamente a este grupo de pacientes con alto riesgo inmunológico y minimizar la probabilidad de rechazo agudo o crónico del injerto, se realiza tradicionalmente un procedimiento terapéutico denominado desensibilización. Esta técnica surgió desde finales de los 90 como estrategia prometedora para abordar el obstáculo de la incompatibilidad HLA/ABO.

Indistintamente de los insumos médicos y recursos humanos necesarios para realizar este procedimiento, un balance adecuado entre riesgo-beneficio recae en el cálculo adecuado del volumen plasmático a tratar, el cual se realiza mediante la fórmula de Kaplan.¹

El primer aspecto a determinar es saber qué pacientes lograrán desensibilizarse exitosamente. Según lo publicado por Stanley CJ, en el momento de planificar la desensibilización se debe de analizar el valor en intensidad media de fluorescencia (MFI) de los ADE del panel reactivo de anticuerpos del receptor mediante la escala RIS (*Risk Intensive Scale*); para cada ADE un valor ≥ 10 implica mayor riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (AMR) debido a la presencia de fijación de C1q y un valor ≥ 17 confiere hasta 91% de rechazo,²⁻⁴ por lo que es recomendable utilizar esta escala como herramienta pronóstica pre-desensibilización.

Fundamentalmente, la mayoría de los protocolos de desensibilización tratan sobre modificaciones en el manejo iniciado en el *Cedars-Sinai Medical Center*⁵ basado en altas dosis de inmunoglobulina G intravenosa (IgIV) o plasmaféresis con dosis bajas de IgIV iniciada en el hospital Johns Hopkins con o sin uso de rituximab.⁴

Históricamente, los siguientes estudios soportan el uso de la desensibilización: Stegall y colaboradores (AJT, 2006), en 62 pacientes con trasplante donante vivo incompatible (TDVI) demostraron que las combinaciones de plasmaféresis, IgIV y rituximab lograron una prueba cruzada negativa en 84% de los pacientes. Montgomery RA y asociados (NEJM, 2011) evidenciaron mejor supervivencia del injerto usando



plasmaféresis e IgIV anti-CMV. Fernández C y colegas (Nefrología, 2017), en 32 trasplantes donante vivo incompatible, reportaron 72% de prueba cruzada negativa usando protocolos similares.

Al comparar el recambio plasmático versus altas dosis de IgIV, Stegall MD (AJT, 2006) demostró que la plasmaféresis fue más eficiente para evitar el rechazo del injerto. Ante la interrogante de adicionar rituximab a los recambios plasmáticos, Macklin PS y colaboradores identificaron en una revisión sistemática con limitada calidad que si soporta el uso del anti-CD20.⁶

En el entorno de pacientes altamente sensibilizados (panel reactivo de anticuerpos > 50%) en lista de espera cadavérica, pautas de desensibilización como IgIV (2 g/kg peso) + rituximab (375 mg/m² de superficie corporal) también han demostrado un impacto modesto; por ejemplo, el estudio de Jeong y su grupo (Medicine, 2016) reveló que 42% de los pacientes tratados recibió trasplante renal versus 23% del grupo control. Los estudios de Vo AA y asociados (Transplantation, 2013 y 2014) presentaron variaciones en el descenso de panel reactivo de anticuerpos (PRAc) y acceso al trasplante.

En los últimos años, se están desarrollando nuevos estudios de desensibilización donde se utilizan inhibidores de proteosoma (*Am J Transplantation*, 2015). En un ensayo multifásico con protocolos que incluye bortezomib, plasmaféresis y rituximab, lograron que seis de 15 pacientes con anticuerpos específicos del donante (DAS) negativizaran su prueba cruzada, de los cuales cuatro fueron trasplantados con éxito.

Otros protocolos incluyen imlifidasa (una cisteína proteasa derivada de una enzima sintetizada por el *Streptococcus pyogenes* que degrada la IgG humana, producida mediante técnicas de ADN recombinante en células de *E. coli*), la cual hidroliza las regiones constantes de las inmunoglobulinas IgG humanas, resultando en una disminución rápida y completa de los anticuerpos anti-HLA. En estudios clínicos se han reportado la negativización de la prueba cruzada en aproximadamente 90% de los pacientes con alta sensibilización.⁷

Los inhibidores del complemento también están reclamando su lugar. En un estudio fase 2, multicéntrico, aleatorizado, se comparó el *Standard of Care* (SOC) de desensibilización con plasmaféresis (PG) + IgIV versus SOC + aplicación de eculizumab, demostrando un potencial beneficio en la disminución de los diagnósticos de rechazo agudo probados por biopsia.⁸

Respecto a los inhibidores de la interleucina 6 (IL-6), en un estudio en quienes la desensibilización con

plasmaféresis + IgIV + rituximab resultó inefectiva, Vo AA utilizó IgIV los días 0 y 30 a 2 g/kg + tocilizumab 8 mg/kg el día 15 y luego mensualmente durante seis meses y obtuvo los siguientes resultados: el tiempo medio hasta el trasplante desde la desensibilización fue 25 ± 10.5 meses versus 8.1 ± 5.4 meses en el brazo de IL-6. Así mismo, en el brazo de tocilizumab, las biopsias del protocolo a los seis meses no mostraron rechazo mediado por anticuerpos, la concentración y el número ADE se redujeron y la función renal a los 12 meses fue 60 ± 25 mL/min.⁹

Una muy reciente publicación en enfermos renales hipersensibilizados demostró que la inhibición de células B de memoria específicas de HLA utilizando anti-CD38 mejora las respuestas serológicas exitosas a las terapias de desensibilización con significancia estadística.¹⁰

Finalmente, *Kidney Paired Donation* (KPD) y la desensibilización se han considerado estrategias competitivas para superar las barreras de los anticuerpos HLA/ABO; esta es una falsa dicotomía. Las decisiones sobre la mejor opción de trasplante para un fenotipo particular de donante/receptor ahora se pueden tomar racionalmente utilizando KPD y la desensibilización como modalidades complementarias.¹¹

Como conclusión, en el entorno de enfermos renales de alto riesgo inmunológico que requieren desensibilización y a reserva de la comprobación en estudios clínicos más robustos, la tendencia es y muy probablemente será el utilizar esquemas multimodales de inhibición de las vías de señalización inmunológica en este camino hacia la superación de la barrera inmunológica en trasplante.

REFERENCIAS

1. Altobelli C, Anastasio P, Cerrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C et al. Therapeutic plasmapheresis: a revision of literature. *Kidney Blood Press Res.* 2023; 48 (1): 66-78.
2. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (4): 922-936.
3. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull.* 2015; 114 (1): 113-125.
4. Chung BH, Choi BS, Oh EJ, Park CW, Kim JI, Moon IS et al. Clinical impact of the baseline donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody measured by Luminex single antigen assay in living donor kidney transplant recipients after desensitization therapy. *Transpl Int.* 2014; 27 (1): 49-59.
5. 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.
6. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation.* 2014; 98 (8): 794-805.

7. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE et al. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly sensitized kidney transplant recipients: results of an International Phase 2 trial (Highdes). *Transplantation*. 2021; 105 (8): 1808-1817.
8. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019; 19 (10): 2876-2888.
9. Vo AA, Choi J, Kim I, Louie S, Cisneros K, Kahwaji J et al. A phase I/II trial of the interleukin-6 receptor-specific humanized monoclonal (Tocilizumab) + intravenous immunoglobulin in difficult to desensitize patients. *Transplantation*. 2015; 99 (11): 2356-2363.
10. Torija A, Matignon M, Vincenti F, Casanova-Ferrer F, Pilon C, Tambur AR et al. Anti-HLA serologic response to CD38-targeting desensitization therapy is challenged by peripheral memory B cells in highly sensitized kidney transplant candidates. *Am J Transplant*. 2025; 25 (1): 88-101.
11. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant*. 2010; 10 (3): 449-457.

Correspondencia:

Dr. Lucino Bahena-Carrera

E-mail: bahena.nefro@gmail.com