



**TRATAMIENTO DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:  
JORGE ENRIQUE RODRIGUEZ ROZO**

**CO-INVESTIGADORES  
ALEJANDRO CAMARGO SALAMANCA  
CAMILA OLARTE PARRA**

**ASESOR  
DR. CARLOS F. MOLINA C.**

**UNIVERSIDAD CES-UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, COLOMBIA  
2016**



**TRATAMIENTO DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**PRESENTADO POR:**

**JORGE ENRIQUE RODRIGUEZ ROZO**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:**

**MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD CES-UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, COLOMBIA  
2016**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; sólo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la verdad, y la justicia”.

## **AGRADECIMIENTOS**

A a mi esposa e hijas por su generosidad durante estos años al concederme su tiempo para el desarrollo de la Maestría y esta investigación. A mis profesores del CES y Universidad del Rosario, compañeros de Maestria y Tutor por todo su apoyo y acompañamiento durante mi regreso a las aulas de clase.

## TABLA DE CONTENIDO

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| RESUMEN.....                                                | 8  |
| ABSTRACT .....                                              | 9  |
| 1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....                            | 10 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                         | 10 |
| 1.2 JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA. ....                     | 11 |
| 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                          | 12 |
| 2 MARCO TEÓRICO .....                                       | 13 |
| 2.1 Inmunología del trasplante renal.....                   | 13 |
| 2.2 Prevención y tratamiento del rechazo humoral agudo..... | 19 |
| 3 OBJETIVOS.....                                            | 25 |
| 3.1 Objetivo general.....                                   | 25 |
| 3.2 Objetivos Específicos.....                              | 25 |
| 4 METODOLOGÍA .....                                         | 26 |
| 4.1 Enfoque metodológico. ....                              | 26 |
| 4.2 Hipotesis. ....                                         | 26 |
| 4.3 Tipo de estudio y diagrama.....                         | 26 |
| 4.4 Población de estudio.....                               | 27 |
| 4.5 Criterios de inclusión y exclusión.....                 | 27 |
| 4.6 Estrategia de búsqueda. ....                            | 27 |
| 4.7 Selección de los estudios. ....                         | 29 |
| 4.8 Desenlaces .....                                        | 30 |
| 4.9 Intervenciones.....                                     | 30 |
| 4.10 Extracción de la información.....                      | 30 |
| 4.11 Evaluación de la calidad. ....                         | 31 |
| 4.12 Procesamiento y análisis de la información.....        | 31 |
| 5 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....                               | 33 |
| 6 RESULTADOS.....                                           | 34 |
| 7 DISCUSIÓN .....                                           | 39 |
| 8 CONCLUSIONES .....                                        | 44 |
| BIBLIOGRAFÍA .....                                          | 45 |
| TABLAS.....                                                 | 51 |
| ILUSTRACIONES.....                                          | 56 |
| ANEXOS .....                                                | 59 |
| Anexo 1 Estrategia de Búsqueda.....                         | 59 |

## **INDICE DE TABLAS**

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 Ensayos clínicos seleccionados de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal.....                 | 51 |
| Tabla 2 Características generales de ensayos clínicos de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal. .... | 53 |
| Tabla 3 Eficacia y seguridad en ensayos clínicos de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal. ....      | 55 |

## **INDICE DE ILUSTRACIONES**

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ilustración 1 Flujograma de selección de estudios.....                                                                                        | 56 |
| Ilustración 2 Flujograma de revision sistemática de la literatura.....                                                                        | 57 |
| Ilustración 3 Evaluación de calidad de ensayos clínicos seleccionados de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal (Cochrane). .... | 58 |

## LISTADO DE SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

|       |                                              |
|-------|----------------------------------------------|
| AMR   | Rechazo Mediado por Anticuerpos              |
| ATG   | Globulina AntiTimocítica                     |
| AZT   | Azatioprina                                  |
| CMV   | Citomegalovirus                              |
| CSA   | Ciclosporina                                 |
| CYC   | Ciclofosfamida                               |
| DSA   | Anticuerpos Donante Específico               |
| GAT   | Globulina AntiTimocítica                     |
| HLA   | Antígeno Humano Leucocitario                 |
| IA    | Inmunoadsorción                              |
| IVIg  | Inmunoglobulina G Intravenosa                |
| LB    | Linfocito B                                  |
| LT    | Linfocito T                                  |
| MHC   | Complejo Mayor de Histocompatibilidad        |
| MTP   | Metilprednisolona                            |
| P R A | Panel Reactivo de Anticuerpos                |
| PICO  | Pacientes/Intervención/Comparación/Desenlace |
| PP    | Plasmaféresis                                |

## RESUMEN

**Antecedentes:** El trasplante renal es la mejor alternativa terapéutica para la enfermedad renal crónica terminal. Los medicamentos inmunosupresores previenen el rechazo. El rechazo mediado por anticuerpos es frecuente y disminuye la función y duración del injerto.

**Objetivo:** Evaluar sistemáticamente la evidencia disponible relacionada con la eficacia y seguridad del tratamiento para el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales.

**Metodología:** Revisión sistemática en bases de datos MEDLINE, EMBASE, Scopus y Biblioteca virtual de la salud. Literatura gris google scholar, google academico, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), and <https://clinicaltrials.gov/>. Búsqueda manual referencias artículos pre-seleccionados así como de revisiones previamente publicadas. Se siguieron las recomendaciones guía PRISMA para la identificación de artículos potenciales, tamizaje y selección teniendo en cuenta los criterios de inclusión. Extracción de datos de acuerdo a las variables, revisión de la calidad de los artículos elegidos utilizando evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane.

**Resultados:** Se seleccionaron 9 ensayos clínicos publicados entre 1980 y 2016, incluyeron 222 pacientes (113 brazo de intervención y 109 en el control), seguimiento promedio 16 meses. Intervenciones evaluadas: plasmaféresis, inmunoadsorción y rituximab. Hubo una amplia heterogeneidad en la definición de criterios de inclusión, criterios diagnósticos de rechazo y medidas de evaluación de eficacia de las intervenciones. Tres estudios encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

**Conclusiones:** La evidencia sobre la eficacia de los tratamientos del rechazo mediado por anticuerpos en injertos renales es de baja calidad. Son necesarios ensayos clínicos controlados para poder definir el tratamiento óptimo de estos pacientes.

**Palabras clave:** trasplante renal, rechazo mediado por anticuerpos, revisión sistemática.



## ABSTRACT

**Background:** Kidney transplantation is the best therapeutic choice for end-stage chronic kidney disease (ES-CKD). Immunosuppressive drugs prevent rejection. Antibody mediated rejection is a frequent complication and implies a decrease in graft function and duration. This study is a systematic review to evaluate the evidence available regarding antibody mediated rejection treatment efficacy and safety in kidney transplant patients.

**Methods:** Systematic review of databases MEDLINE, EMBASE, Scopus and Health Virtual Library (BVS in spanish). The grey literature sources were: google scholar, google academico, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), and <https://clinicaltrials.gov/>. There was a manual search of the references of every article pre-selected, as well as the review articles published previously. The PRISMA guidelines recommendations for identifying potential items, screening and selection were followed considering the inclusion criteria. Data according to variables were extracted and to asses the quality of the articles selected the evaluation of bias risk by Cochrane was used.

**Results:** Nine clinical trials published 1980 and 2016 were selected, included 222 patients (113 at intervention arm, and 109 as control), with an average follow-up of 16 months. Interventions evaluated were plasmapheresis, immunoadsorption and rituximab. There was a wide heterogeneity in the definition of inclusion criteria, diagnostic criteria for rejection and assessment effectiveness of interventions. Three studies was able to demonstrate a statistical significance between treatment groups.

**Conclusion:** The data describing the efficacy of treatments for antibody-mediated rejection in renal allografts are of low. Larger randomized controlled trials are required in order to define the optimal scheme of treatment for these patients.

**Keywords:** antibody mediated rejection, kidney transplantation, systematic review.

# **1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El trasplante renal ha demostrado mejores desenlaces en diversos dominios como la calidad de vida y sobrevida en pacientes con enfermedad renal crónica comparados con los pacientes que permanecen en terapia de diálisis (1). Estos logros provienen de muy diversos desarrollos en el campo del manejo inmunosupresor así como en el mejoramiento de los procesos involucrados en el pre-trasplante, trasplante y pos-trasplante dirigidos al paciente en los que son partícipes su grupo familiar y un equipo científico multidisciplinario integrado por médicos de diferentes especialidades, enfermeras, psicólogas, nutricionistas, trabajadoras sociales entre otros. En Colombia se realizaron 761 trasplantes renales entre enero y noviembre de 2015, representando una tasa de 16 trasplantes por millón de habitantes por año (2).

Una vez realizada la intervención quirúrgica del implante del riñón, el receptor desencadena una respuesta inmunológica compleja dirigida a destruir el injerto trasplantado (3). El resultado de esta respuesta inmunológica se define como rechazo del órgano trasplantado, el cual puede ser mediado por células, por anticuerpos, o los dos; el rechazo se ve reflejado como deterioro y pérdida de la función del órgano trasplantado y en ocasiones también disminución de la sobrevida del receptor (3).

La frecuencia del rechazo mediado por células ha disminuido gracias al uso de medicamentos inmunosupresores que incluyen agentes de inducción como los anticuerpos poli y monoclonales, terapias de mantenimiento con combinaciones de medicamentos inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de la señal de proliferación, esteroides entre otros. El tratamiento del rechazo mediado por células en pacientes trasplantados renales está ampliamente establecido y reconocido. Los esquemas de tratamiento están basados en esteroides y en algunas ocasiones incluyen anticuerpos policlonales como la Timoglobulina o Globulina antitimocítica (GAT) (3,4), con una buena respuesta.

En pacientes trasplantados renales la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos varía ampliamente dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico, el esquema inmunosupresor recibido, la sensibilización del receptor, la cual puede ir de un 3% hasta un 40%. A diferencia de lo que se presenta con el manejo del rechazo celular, no se conoce un tratamiento óptimo definido del rechazo mediado por anticuerpos. Las diferentes alternativas terapéuticas actuales incluyen el uso de esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, anticuerpos anti-CD20 (p.ej., rituximab), anticuerpos anti-célula plasmática, anticuerpos depletors

de linfocitos o inhibidores de la cascada del complemento. Los resultados de eficacia de estos tratamientos reportados en la literatura son muy pobres y controvertidos atribuido principalmente a la no estandarización en las dosis y frecuencias de aplicación de los medicamentos y realización de procedimientos (3–5), a un número bajo de pacientes en los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática previa en la que sólo dos intervenciones fueron analizadas encontrando una amplia heterogeneidad en la definición del rechazo mediado por anticuerpos, su severidad y los regímenes de tratamiento, pobre calidad en los estudios incluidos lo que hace difícil la evaluación de los resultados (6).

El hecho de no contar con un tratamiento óptimo para el manejo del rechazo mediado por anticuerpos trae como consecuencia la pérdida de la función del riñón trasplantado, así como el aumento de la probabilidad de regreso a programas de terapia de reemplazo renal como la diálisis, con un deterioro en la calidad de vida y mayor morbilidad y mortalidad (7).

El propósito del presente trabajo es evaluar sistemáticamente la literatura existente con respecto a eficacia y seguridad de los diferentes esquemas de tratamiento para el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales.

## **1.2 JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA.**

El rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales se ha convertido en una de las causas más frecuentes de pérdida de función del injerto, así como en una de las complicaciones más difíciles de tratar.

La revisión detallada de los diferentes esquemas de tratamiento propuestos a la fecha, permitirá definir las estrategias con mayor tasa de éxito y menor incidencia de complicaciones. Lo anterior, con el objetivo de alcanzar el restablecimiento de la función del injerto, evitar el regreso a diálisis del paciente, mantener una adecuada calidad y expectativa de vida así como el manejo oportuno de los eventos adversos derivados de la utilización de las alternativas terapéuticas.

Adicionalmente, la revisión del estado del arte actual ayudará a identificar necesidades no resueltas en esta población, lo cual permitirá dirigir nuevos estudios con el objetivo de resolver esta problemática. Se podrán de igual forma identificar factores propios del donante y/o del receptor, que tengan un impacto en la presentación del rechazo mediado por anticuerpos.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿El uso de las alternativas de tratamiento actuales para el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales, mejora la función del injerto y la sobrevida de los receptores?

## 2 MARCO TEÓRICO

### 2.1 Inmunología del trasplante renal.

La respuesta aloimmune comprende cinco fases bien caracterizadas (8):

1. Injuria isquemia–reperfusión.
2. Presentación de antígenos.
3. Activación de la célula T.
4. Funciones efectoras.
5. Rechazo del injerto.

#### ***Injuria isquemia–reperfusión***

La injuria isquemia–reperfusión corresponde al daño ocasionado al injerto desde la obtención hasta el trasplante del órgano, la disminución en el aporte metabólico en un órgano isquémico y la respuesta inflamatoria desencadenada (tanto por la isquemia como por la reperfusión) son, en líneas generales, las causas de este trastorno (9).

La respuesta endotelial inicial a la isquemia aguda comprende la sensibilización a múltiples mediadores de la vasoconstricción (renina, angiotensina II, tromboxano A2 y endotelina 1) para mantener la perfusión tisular, sin embargo, por la gravedad de la isquemia, rápidamente se inicia el metabolismo anaeróbico que genera la acumulación de ácido láctico y la acidosis correspondiente. Esto lleva a la inestabilidad de la pared lisosomal, produciendo la liberación de su contenido intracelular, y a la inhibición de la bomba Na/K ATPasa, produciendo edema intracelular (10).

En la reperfusión se produce una rápida corrección del nivel de oxígeno tisular y la normalización del pH extracelular, esto es perjudicial debido a la rapidez con que se pretende recuperar la homeostasia dado que se produce un aumento en la concentración intracelular de calcio que activa las calpaínas (proteasas dependientes de calcio) y se dispone de una gran cantidad de oxígeno que permite la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive species oxygen*) que pueden generar la apertura de los poros de transición mitocondrial (mTPT, *mitochondrial transition pore*) que lleva a apoptosis y muerte celular (11).

Con respecto a la respuesta inflamatoria desencadenada, esta comprende la instauración de las medidas que usualmente operan frente al primer estímulo antigénico (respuesta inmune innata) y la respuesta especializada y específica consecuente (respuesta inmune adquirida).

En la respuesta inmune innata (12), la estrategia de reconocimiento está basada en los mecanismos usuales de identificación de estructuras típicas, el sistema inmune reconoce moléculas endógenas (liberadas por las células expuestas a la isquemia) que reciben el nombre de patrones moleculares asociados al daño (13) (DAMPs, *damage associated molecular patterns*), que en este caso corresponden a diversas proteínas inducidas por estrés, por ejemplo, la proteína de choque de calor (HSP, *heat shock protein*) y la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB 1, *high-mobility group box 1*).

Para el reconocimiento de las DAMPs (14), las células efectoras de la respuesta inmune innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales (NK, *natural killer*) y células dendríticas) utilizan diversos receptores moleculares que pueden estar asociados a las células o encontrarse solubles, que reciben la denominación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*). Los PRR asociados a las células más significativos son los receptores tipo toll (TLRs, *toll like receptors*), los receptores tipo NOD (NLRs, *NOD like receptors*) y los receptores depuradores (*scavenger receptor*). Entre los receptores solubles se encuentran las pentraxinas y el complemento.

Los TLRs, especialmente TLR-2 y TLR-4 (15), se acoplan a la proteína MyD88 directamente o se acoplan a un complejo coestimulador denominado TRIF/TIRAP que permiten la activación de la vía p38/MAPk generando la inducción de genes que permitirán la producción de diversas quimiocinas inflamatorias (CXCL1, CXCL2), citocinas (IL-10, IL 12b, IL-1 $\alpha$  IL-1 $\beta$ ), moléculas de remodelación celular (MMP-3) y moléculas de adhesión celular (VCAM-1). La activación de la vía IKK y NF- $\kappa$ B también puede ser estimulada por los LTRs (16), permitiendo la expresión de quimiocinas (CCL2, CCL3 y CCL5), citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6), y moléculas de adhesión celular (ICAM1, SELE, SELP). La presente cascada inflamatoria producirá inflamación aguda con la consecuente acumulación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) y proteínas plasmáticas (complemento, anticuerpos circulantes y pentraxinas/defensinas) en el injerto renal y a nivel sistémico generando fiebre (asociada a IL-1 y TNF), disfunción cardiovascular (asociada a TNF) y trombosis (asociada a TNF) (14).

Entre los NLRs, los NOD1/NOD2 (15), presentan un proceso de auto-oligomerización que activan el complejo RIP2/RICK activando las vías IKK/ NF- $\kappa$ B y p38/MAPk con la consecuente expresión de citocinas inflamatorias (IL-6, CXCL1, CXCL3, iNOS, Cox-2), con el consecuente reclutamiento de neutrófilos que

producirán daño tisular directo; y los NLRP (15), que forman un complejo denominado inflamasoma por el reclutamiento de ASC y caspasa-1, llevando a la escisión de las moléculas IL-1 $\beta$  y pro IL-18 en sus formas activas.

Una vez se desarrolla la activación de las células presentadoras de antígenos (APCs, *antigen presenting cells*) se produce la migración de las células “profesionales”, denominadas células dendríticas (DCs, *dendritic cells*) a los ganglios linfáticos regionales donde interactúan con los linfocitos T para regular su función (14). Hay dos subpoblaciones específicas (17), los mieloides “convencionales” (mDCs) y plasmacitoides (pDCs), los mDCs migran a los órganos linfáticos secundarios para estimular los CD4+ y la consecuente presentación de antígenos para el inicio de la respuesta adaptativa y los pDCs reconocen diversos ácidos nucleicos produciendo INF  $\alpha$ , que desempeña un papel relevante en la respuesta inmune innata. Los mDCs desempeñan un relevante papel en el desarrollo de la tolerancia inmunológica al estimular linfocitos T reguladores (TREGs, *regulatory T cells*) (18).

### ***Presentación de antígenos***

La respuesta inmune adaptativa inicialmente requiere la captura del antígeno por parte de las APCs para que lo procese y presente a los linfocitos T por medio del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), la mayoría de los linfocitos T únicamente reconocerán un antígeno si se encuentra acoplado al MHC en la superficie de las APCs (19).

El MHC es un conjunto especializado de proteínas de la superficie celular que permiten el reconocimiento de antígenos (20). El sistema HLA (*human leukocyte antigen*) es el nombre que se da al MHC humano. Este se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y se divide en clase I y clase II. El HLA clase I se encuentra en todas las células nucleadas, el clase II en las células presentadoras de antígenos y leucocitos. El HLA tipo I presenta antígenos intracelulares y el HLA tipo II presenta antígenos extracelulares. Hay tres genes HLA I denominados HLA-A, HLA-B y HLA-C. Hay tres genes HLA II denominados HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR(21).

Los linfocitos T CD4+ (*helper*) reconocen los antígenos asociados al HLA clase II y los linfocitos T CD8+ (*citotóxicos*) reconocen los antígenos asociados al HLA clase I. Así que las APCs, capturan los antígenos, los procesan y los expresan acoplados al MHC a los CD4+. Las células dendríticas permitirán la activación de las células T nativas, y los macrófagos y linfocitos B presentarán antígenos a los linfocitos ya diferenciados en la fase efectora de la inmunidad celular y humoral respectivamente. Todas las células nucleadas pueden expresar antígenos acoplados al MHC en su membrana, provenientes de diversas proteínas del citosol, a los CD8+ (21).

El procesamiento antigénico corresponde a la introducción de una proteína exógena o procesada en el citosol intracelular de la APCs, la degradación de estas proteínas en péptidos que se unirán a las moléculas del MCH y la expresión en la superficie para el respectivo reconocimiento antigénico y activación celular.

### ***Activación de célula T***

La activación de la célula T ocurre en los órganos linfoides secundarios, en donde encuentran los antígenos presentados por células dendríticas maduras. Los linfocitos T circulantes nativos se detienen en el órgano linfóide específico una vez encuentran el antígeno para el cual expresan receptor específico. El reconocimiento antigénico induce las siguientes respuestas en el linfocito T: Secreción de citocinas, proliferación (expansión clonal) y diferenciación de las células nativas a efectoras o de memoria (19).

Hay tres vías para la activación de las células T aloreactivas (22): la vía directa, la vía indirecta y la vía semidirecta. En la vía directa se produce la activación directamente por el MHC del injerto sin necesidad de ser procesado por las APCs del receptor, en la vía indirecta se produce la activación por medio del procesamiento de MHC del donante por parte de las APCs del receptor (como en cualquier proceso de presentación de un antígeno foráneo); es decir, la respuesta de los linfocitos T frente al injerto se inicia en los órganos linfáticos secundarios por parte de las APCs del donante (vía directa) o las APCs del receptor, que migran al injerto y retornan para expresar cualquier péptidos encontrados (vía indirecta). En la vía semidirecta, se produce un fenómeno descrito como trogocitosis, que consiste en la presentación de moléculas de HLA del donante por parte de las células del receptor adquiridas por contacto directo (sinapsis inmunológica).

### ***Funciones efectoras***

Los LT CD4<sup>+</sup> se diferencian en células efectoras productoras de citocinas (helper) y los LT CD8<sup>+</sup> al madurar se denominan linfocitos T citotóxicos que atacan a las células nucleadas del injerto.

Una vez se activan los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, estos se diferencian en Th1, Th2, Th 17, Th reguladores (TREGs). Th1 producen citocinas inflamatorias (IFN  $\gamma$ , IL-2) que favorecen una respuesta inmune celular, Th2 producen citocinas inflamatorias (IL-4, IL-6 e IL-13) que favorecen una respuesta inmune humoral, Th17 no tiene un papel claramente determinado en la alorespuesta y los TREGs pueden desempeñar un papel en el desarrollo de tolerancia al disminuir la respuesta efectora en modelos



animales de trasplante donde se trasplantan subpoblaciones CD4+CD25+ de donantes tolerantes a receptores nativos (14).

Una vez los linfocitos B nativos reconocen un péptido foráneo, especialmente moléculas del MHC, las va a presentar a los linfocitos T activados previamente por las APCs, facilitando la diferenciación de estos en los órganos linfoides secundarios. También se diferenciará en plasmocito que producirá anticuerpos que permitirán la activación de complemento, activación de neutrófilos, macrófagos y NK cells, y algunos residirán tanto en órganos linfoides primarios como en el injerto, produciendo permanentemente anticuerpos tipo IgG (linfocito B de memoria) (14).

La generación de células T y B de memoria permitirán disminuir el riesgo de infecciones posterior al trasplante, pero pueden ser la fuente de producción de aloanticuerpos (23).

### ***Rechazo del injerto***

El rechazo al injerto se clasifica, de acuerdo a las características histológicas y al tiempo transcurrido desde el momento del trasplante en tres categorías:

- Hiperagudo
- Agudo
- Crónico

*Rechazo hiperagudo.* Se caracteriza por la trombosis vascular que ocurre inmediatamente posterior al trasplante y se ocasiona por la presencia de anticuerpos circulantes preformados en el receptor.

La presencia de anticuerpos preformados frente a los péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad o diversos péptidos endoteliales aún no identificados con claridad, genera la activación clásica del complemento con el consecuente daño endotelial que estimula inflamación (migración de células efectoras y liberación de múltiples citocinas) y trombosis (liberación de factor de von Willebrand, disminución de la concentración de proteoglicanos de heparan sulfato endotelial y estimulación en la producción de factor tisular con la consecuente agregación plaquetaria) (24).

El ejemplo más conocido es el desencadenado por los antígenos del grupo sanguíneo ABO expresados en los glóbulos rojos y en las células endoteliales.

#### ***Rechazo agudo.***

Se caracteriza por la lesión al parénquima renal que ocurre más frecuentemente entre días a semanas posterior al trasplante (aunque se puede presentar en

cualquier momento), y es ocasionado por las células efectoras de la respuesta inmune y anticuerpos circulantes. Suele dividirse entre celular (mediado por células T) y humoral (mediado por anticuerpos).

*Rechazo celular agudo.* Es ocasionado por las células T CD4+ (produciendo múltiples citocinas y como IFN $\gamma$ , TNF, IL-17 y quimiocinas que favorecen la migración de otras células efectoras) y CD8+ (produciendo citotoxicidad directamente) a nivel de las células endoteliales y las diversas células del parénquima celular(14). El aspecto histológico corresponde a la infiltración intersticial de células mononucleares, como células T, células B y monocitos. La endarteritis y glomerulitis no son frecuentes(25).

La liberación de citocinas (IFN $\gamma$  y TNF) por parte de los linfocitos T CD4+ generan apoptosis y estimula a las células tubulares para la liberación de quimiocinas (CCL2, CCL5 y CX3CL1) (14). Este mecanismo es conocido como respuesta de hipersensibilidad retardada porque la estimulación es generada por linfocitos Th pero los mecanismos efectores no son específicos.

Las células T CD8+ (11) liberan perforinas, las cuales perforan las membranas de las células endoteliales y granzimas A y B, y la proteína ligando Fas que inducen apoptosis por la vía de las caspasas. Las células endoteliales lesionadas se pueden diferenciar en miofibroblastos mesenquimales primitivos que promueven fibrosis intersticial.

*Rechazo humoral agudo.* La unión de diversos aloanticuerpos con aloantígenos, principalmente moléculas del MHC y células del endotelio vascular, genera lesión endotelial, inflamación y oclusión vascular. Estos aloanticuerpos se denominan anticuerpos donante específicos (DSA, *donor specific antibodies*). Predomina la migración de neutrófilos y macrófagos, que lisan células endoteliales y facilitan la expresión de moléculas procoagulantes. En la histología típica, se muestra una acumulación, que puede ser escasa, de neutrófilos y monocitos en capilares peritubulares y glomerulares, la tubulitis y la endarteritis suelen ser mínimas (25).

Los neutrófilos (14) generan injuria tisular al secretar quimiocinas como CXCL1, 2, 3 y 8, uniéndose a las células endoteliales, interactuando con proteínas como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la posterior degranulación de su contenido.

Los macrófagos (14) migran en respuesta a citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-6. La liberación de gránulos con especies de oxígeno reactivo causan injuria en el endotelio vascular y en el parénquima.

El descubrimiento de depósitos de C4d (26) en los focos de capilaritis peritubular genera evidencia indirecta de la unión de anticuerpos donante específicos con diversas moléculas del MHC u otras moléculas del endotelio vascular que permiten la activación de la vía clásica del complemento (27), con la consecuente formación del complejo de ataque a membrana (MAC, *membrane attack complex*) y lisis celular directa, la liberación de fragmentos de quimocinas, como C3a y C5a, y la activación de células endoteliales con la consecuente liberación de diversas moléculas de adhesión como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1.

El complemento promueve la injuria isquemia–reperfusión, la formación de DSA, diferenciación y activación de linfocitos T y contribuye a la disfunción crónica del injerto (28).

#### *Rechazo crónico*

Se caracteriza por la lesión al parénquima renal que ocurre insidiosamente entre meses a años posterior al trasplante, puede estar precedido por episodios de rechazo agudo y aún no es clara su etiología precisa, hay factores relacionados con factores inmunológicos (rechazo crónico mediado por anticuerpos, glomerulopatía del trasplante y fibrosis intersticial / atrofia tubular,) y fenómenos no inmunológicos (hipertensión arterial, exposición a anticalcineurínicos o inhibidores de mTOR, mammalian target of rapamycin).

Se ha descrito con frecuencia la oclusión arterial como resultado de la secreción de diversas citocinas que estimulan la proliferación de linfocitos T y células del endotelio, entre las citocinas más estudiadas se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) que estimula el reclutamiento de diversas APCs y linfocitos T por medio de la activación de semaforinas y neuropilinas expresadas en su superficie (29).

En el rechazo crónico por anticuerpos se han descrito cambios morfológicos como doble contorno de la membrana basal glomerular, multilamelación severa capilar peritubular o fibrosis intimal arterial (25).

Se han encontrado una gran cantidad de aloanticuerpos frente a componentes de la membranas celulares y tejidos conectivos (colágeno, agrina), antígenos desnaturalizados extracelulares del endotelio (receptor angiotensina tipo 1, nucleolina) y moléculas de tejidos celulares (vimentina, miosina, tubulina y nucleolina) que favorecen los fenómenos de fibrosis intersticial (30).

## **2.2 Prevención y tratamiento del rechazo humoral agudo.**

El tratamiento para el rechazo humoral agudo aún no está definido. Las guías KDIGO (31) (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) sugieren múltiples opciones terapéuticas, pero no establecen el tratamiento definitivo. Lo anterior, debido a la pobre calidad de la evidencia, con un número limitado de ensayos clínicos y estudios observacionales con bajo poder estadístico, que evalúen la seguridad y la eficacia de las diferentes posibilidades. Adicionalmente, cuando se compara la utilización de estas estrategias con el retorno a diálisis, el costo para el sistema de salud, en el mejor de los casos se triplica, con pobres resultados (32).

Actualmente se considera la siguiente clasificación de las estrategias terapéuticas del rechazo humoral agudo (4):

#### Prevención:

- No trasplantar pacientes altamente sensibilizados.
- En pacientes sensibilizados, identificación de DSA pretrasplante y tipificación exacta del donante en el momento del trasplante.
- Aumentar el trasplante cruzado.
- Remoción de DSA (intercambio plasmático, inmunoadsorción).
- Inhibición directa o indirecta de producción de DSA.
- Agentes anti-célula B (rituximab).
- Agentes anti-célula plasmática (bortezomib).
- Inmunoglobulina anti-timocítica (timoglobulina).
- Inhibición de la cascada de complemento (eculizumab).
- Inmunoglobulina intravenosa.
- Esplenectomía.

#### Prevención

Los DSA pueden detectarse pretrasplante o postrasplante (*de novo*) y su presencia se relaciona directamente con la sobrevida del injerto. En el estudio de Lefaucheur et al. (33) con DSA pretrasplante se encontró una sobrevida del injerto del 61% comparado con la ausencia de DSA pretrasplante (93%) a los 8 años de seguimiento y en el estudio de Wiebe et al. (34) la sobrevida de los pacientes con DSA *de novo* fue de 57% vs no DSA de 96% a 10 años de seguimiento.

Se considera que un paciente se encuentra sensibilizado cuando se demuestra la presencia de DSA previos al trasplante, este tipo de paciente tiene mayor riesgo de desarrollar rechazo humoral y pérdida del injerto (4). Entre los factores que aumentan la sensibilización se encuentran el embarazo, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes previos. Disminuir la exposición a estos factores de riesgo y evitar el trasplante en pacientes sensibilizados disminuye el riesgo de

rechazo humoral agudo (35). La realización de trasplante cruzado (es el trasplante que se realiza entre dos parejas donde se cruza el donante vivo por incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO o por haber dado la prueba cruzada positiva) mejora el emparejamiento, disminuyendo la probabilidad de presentar DSA (30).

## **Remoción de DSA**

El intercambio plasmático es la separación del plasma y los componentes celulares de la sangre, una vez se separan se desecha el plasma con la posterior restitución de las células en un medio acuoso en un volumen similar al desechado (36). El propósito del intercambio plasmático es la eliminación de diversas sustancias presentes en el plasma, en este caso, anticuerpos (p.ej., DSA), y mediadores inflamatorios diversos (37). En un modelo monocompartmental una sesión de intercambio plasmático reduce el nivel de cualquier sustancia alrededor del 63%, sin embargo, en la realidad es más complejo, ya que existen múltiples compartimentos en el cuerpo humano y la cinética del aclaramiento de cada sustancia es diferente. Paulatinamente se realiza cada sesión de intercambio plasmático y se aclara la molécula deseada. Además, las moléculas que se encuentran en el compartimento intravascular y aquellas con menor afinidad a la unión a proteínas tienden a requerir menor cantidad de sesiones para lograr su aclaramiento.

La serie de casos de Pascual et al (38) describe la experiencia en 5 casos con rechazo humoral agudo, realizan entre 4 a 7 sesiones de intercambio plasmático y convierten a los pacientes de azatioprina/ciclosporina a micofenolato mofetil/tacrolimus, logrando disminución de los niveles de DSA y mejoría en la función renal. A partir de esta descripción se empezaron a describir múltiples experiencias de intercambio plasmático (solo o en combinación con otras sustancias) con beneficio no demostrado consistentemente (6).

La inmunoadsorción (IA) consiste en la utilización de materiales con alta capacidad de adsorción (adsorbentes) diseñados para sustancias específicas, en este caso anticuerpos, como DSA. Los adsorbentes más utilizados son Immunosorba, Therasorb® y Globaffin®. Su utilización no requiere utilizar líquidos de sustitución, por lo que se recomienda en casos donde haya refractariedad a la terapia de intercambio plasmático (39).

Böhmig et al (40) en un ensayo aleatorizado no enmascarado evaluó la IA, los pacientes a quienes se realiza IA (9 a 14 sesiones) presentan mejoría de la función renal, a los que no se realiza presentan pérdida del injerto renal, suspendiendo el ensayo dado el riesgo para los no tratados con IA. Probablemente se requieran ensayos controlados que permitan dar una conclusión robusta (6).

## **Inhibición de producción de DSA.**

La utilización de anticuerpos monoclonales que inhiban la producción de DSA se fundamenta en la eliminación de linfocitos B (nativos, activos y de memoria) y plasmocitos (36).

### *Rituximab*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 del linfocito B, agotando esta población por un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se introdujo en 1997 para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de linfocito B y en 2002 ya se estaba evaluando en el tratamiento del rechazo humoral agudo (30). En compañía de inmunoglobulina se ha descrito su eficacia en regímenes de inducción en pacientes altamente sensibilizados (41).

En el tratamiento del rechazo humoral agudo usualmente se acompaña con terapia de intercambio plasmático, inmunoglobulina y esteroides. Sautenet et al (42) en un ensayo aleatorizado con placebo enmascarado evaluaron el papel del rituximab en el tratamiento del rechazo humoral agudo; todos los pacientes recibieron intercambio plasmático, inmunoglobulina y esteroides, y el desenlace principal fue pérdida del injerto renal o no mejoría de creatinina al día 12 de tratamiento. Al cumplir un año de seguimiento no se presentaron diferencias entre los grupos en cuanto a los desenlaces descritos. Es probable que no cumpla un papel significativo en el tratamiento del rechazo humoral agudo.

### *Bortezomib*

Es un inhibidor de proteasoma que se une al proteasoma S26 inhibiendo su acción proteolítica, conllevando a la destrucción de las células plasmáticas. Fue aprobado por la FDA en el 2006 para el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas y en el 2008 se describe su uso en el tratamiento del rechazo humoral agudo (30). Everly et al (43) en 6 pacientes demostraron por primera vez la eficacia de bortezomib en el tratamiento del rechazo humoral agudo y Flechner et al (44) en 16 pacientes encontraron que los pacientes con proteinuria <1 gramo y creatinina <3 mg/dl tenían más probabilidad de responder a esta terapia. Aún no se ha evaluado en ensayos controlados.

### *Timoglobulina*

Es un anticuerpo policlonal que interactúa con múltiples antígenos de células del sistema inmune y no inmune, induciendo apoptosis de linfocitos B, linfocitos T periféricos, linfocitos NK y modulando la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales. También han descrito un fenómeno de reconstitución preferencial de linfocitos Treg que puede traer beneficios (tolerancia) (45).

Se ha descrito su eficacia en regímenes de inducción en pacientes altamente sensibilizados (45). Su utilización se asocia a disminución de DSA postrasplante y menor incidencia de rechazo celular y humoral. Su utilización en el tratamiento de rechazo humoral agudo (46) se justifica teóricamente por generar rápida apoptosis y lisis mediada por el complemento de las células plasmáticas debido a la regulación a la baja de CD20 y tiene alta afinidad al receptor inhibitorio FcγIIIRb el cual mejora la actividad de la inmunoglobulina, sin embargo se encuentran altos títulos de DSA posterior al tratamiento por lo que es frecuente considerar otras opciones terapéuticas (6).

#### *Eculizumab*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor del complemento C5, previniendo la formación del complejo de ataque a membrana C5b-9 e inhibiendo el efecto de la citotoxicidad mediada por complemento, fue aprobado por la FDA en 2007 para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (30).

En el año 2009 Locke et al (47) divulgan un caso reportando su utilidad en el tratamiento de rechazo humoral agudo y posteriormente Stegall et al (48) publican un ensayo abierto no aleatorizado (26 pacientes) evaluando su eficacia para prevenir rechazo humoral agudo en pacientes altamente sensibilizados encontrando que logra disminuir su incidencia (7.7% en el grupo con eculizumab comparado con 41.2% en el grupo control ( $p=0.0031$ )). Burbach et al (49) reportan dos casos donde no hay eficacia en el tratamiento del rechazo humoral agudo ya instaurado. Probablemente se requiere la realización de estudios controlados que demuestren su utilidad (27).

#### *Inmunoglobulina intravenosa*

Su mecanismo de acción (30) probablemente sea la modulación de la activación de los linfocitos B por medio del receptor de la familia de las inmunoglobulinas FcγIIB, que depende de la sialilación del polisacárido central de la porción Fc del receptor, generando apoptosis del linfocito B maduro; también han descrito la supresión inflamatoria a través de una vía dependiente de linfocitos Th2 por estimulación de IL-33 producida de los macrófagos y células dendríticas. Por otro lado, se ha descrito su papel en la depuración de factores activados de complemento.

Es utilizada asociada a intercambio plasmático y esteroides en protocolos de desensibilización para trasplante renal con incompatibilidad ABO y HLA (36,41) pero su papel en el tratamiento de rechazo humoral agudo es discreto dada la ausencia de ensayos controlados (6).

#### *Esplenectomía*

La esplenectomía permite eliminar los linfocitos B y T maduros con la disminución inmediata de los DSA circulantes. Locke et al (50) en una serie de casos retrospectiva reporta que su realización se acompaña de mejoría en el gasto urinario y disminución de creatinina, por lo que se puede tener en cuenta en caso de refractariedad a las terapias ya descritas; sin embargo, su realización aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas y se asocia a aumento en la mortalidad en pacientes con trasplante de órgano sólido (32).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Evaluar sistemáticamente la evidencia disponible relacionada con la eficacia y seguridad del tratamiento para el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes trasplantados renales que presentan rechazo mediado por anticuerpos en los estudios clínicos evaluados.
- Describir las opciones de tratamiento utilizadas en los ensayos clínicos evaluados de pacientes trasplantados renales con rechazo humoral.
- Comparar los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos en los estudios evaluados con pacientes trasplantados de riñón.
- Estimar el tiempo entre el trasplante y el rechazo humoral.
- Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes trasplantados renales que presentan rechazo mediado por anticuerpos.
- Estimar la sobrevida y pérdida del injerto renal en pacientes con rechazo humoral.
- Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de las diferentes alternativas de tratamiento actuales del rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales con el fin de definir el régimen de tratamiento óptimo..

## **4 METODOLOGÍA**

### **4.1 Enfoque metodológico.**

Enfoque metodológico cuantitativo, empírico analítico, agregativo debido a que es una comparación de las observaciones para obtener respuesta a las hipótesis planteadas.

### **4.2 Hipotesis.**

Ho: El curso natural del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales es el mismo cuando se utilizan o no las alternativas de tratamiento actuales.

Ha: El curso natural del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales cambia cuando se utiliza alguna de las alternativas de tratamiento actuales.

### **4.3 Tipo de estudio y diagrama.**

El estudio realizado es una revisión sistemática de la literatura sobre tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales. Se siguieron las recomendaciones de las guías PRISMA (51,52) para la identificación de artículos potenciales, el tamizaje y selección teniendo en cuenta los criterios de inclusión definidos, al igual que la extracción y análisis de datos (Ilustración 1).

#### 4.4 Población de estudio.

Constituida por estudios tipo ensayo clínico, aleatorizados o no, cegados o no, que evaluaran el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes que han recibido trasplante renal.

#### 4.5 Criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión: Estudios que cumplieran las siguientes características:

1. Fueran realizados con pacientes trasplantados renales que tuvieran diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos.
2. Que definieran rechazo mediado por anticuerpos según criterios clínicos, paraclínicos y/o histológicos.
3. Tuvieran información de la eficacia y/o seguridad de al menos una intervención farmacológica.
4. **Describieran la eficacia** evaluada a través de cambios en la función del injerto, sobrevida del injerto y/o sobrevida del paciente.
5. Su diseño fuera ensayo clínico.

Exclusión: Estudios con una o varias de las siguientes características

1. Trataran de esquemas de tratamiento en pacientes altamente sensibilizados.
2. Su objetivo fuera la prevención del rechazo mediado por anticuerpos.
3. Evaluación de factores de riesgo de rechazo.
4. Ensayos clínicos con resultados preliminares.
5. Órgano trasplantado diferente a riñón.
6. Estudios en animales.

#### 4.6 Estrategia de búsqueda.

Se definieron dos fuentes para la búsqueda: bases de datos y literatura gris. Las bases de datos fueron MEDLINE, EMBASE, Scopus y Biblioteca virtual de la salud (BVS). Esta última incluye a su vez LILACS, IBECs, MEDLINE, Cochrane library y ScIELO. Las fuentes que pretendían identificar estudios en literatura gris fueron: google académico, google scholar, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), y <https://clinicaltrials.gov/>.

Se tuvo en cuenta la estrategia PICO (Patient/Problem, Intervention, Compare to, Outcome), descrita en el contexto de medicina basada en la evidencia, con el

objetivo de definir los términos de búsqueda (53). Se definieron las siguientes palabras clave (keywords) como términos de búsqueda:

- *Paciente*: individuos que han recibido trasplante renal y desarrollan rechazo mediado por anticuerpos (renal, kidney, transplant, transplantation, renal transplant, renal transplantation, kidney transplant, kidney transplantation, humoral rejection, antibody mediated rejection).
- *Intervención*: cualquier esquema de tratamiento (treatment, drug therapy, therapeutic, therapy, methylprednisolone, methylprednisolone pulse, prednisolone, prednisone, steroids, plasma exchange, plasmapheresis, plasmapheresis treatment, ivig plasmapheresis, immunoglobulin intravenous, octagam, intragam, rituximab, cd20 antibody, anti-cd20 antibody, cd20 rituximab, thymoglobulin, antilymphocyte globulin, antilymphocyte antibody, pressimmune, polyclonal antibody, polyclonal antibodies, rabbit polyclonal antibody, bortezomib, proteasome inhibitor, eculizumab, immunoadsorption, total lymphoid irradiation).
- *Comparador*: esquema de tratamiento diferente al de intervención o placebo.
- *Desenlace*: eficacia (survival, mortality, survival analysis, survival rate, graft survival, tissue survival, treatment outcome, patient survival), perfil de seguridad (adverse event, severe adverse event).

Posteriormente, se realizó la búsqueda de los términos MeSH, para búsqueda en MEDLINE, y términos DeCS, para búsqueda en BVS. La base de datos BVS incluye revistas Latinoamericanas, con artículos en español, inglés y portugués. Los términos se definen a continuación:

- Términos MeSH: "Kidney Transplantation"[Mesh], "Graft Rejection"[Mesh], "Graft Survival"[Mesh], "Therapeutics"[Mesh], "Treatment Outcome"[Mesh], "Plasmapheresis"[Mesh], "Methylprednisolone"[Mesh], "Rituximab"[Mesh], "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh], "Lymphatic Irradiation"[Mesh].
- Términos DeCS: Trasplante de Riñón / Kidney Transplantation / Transplante de Rim, Rechazo de Injerto / Graft Rejection / Rejeição de Enxerto, Resultado del Tratamiento / Treatment Outcome / Resultado do Tratamento, Plasmaféresis / Plasmapheresis / Plasmaferese, Metilprednisolona / Methylprednisolone / Metilprednisolona, Suero Antilinfocítico / Antilymphocyte Serum / Soro Antilinfocitário, Rituximab / Rituximab / Rituximab, Inmunoglobulinas Intravenosas / Immunoglobulins, Intravenous / Imunoglobulinas Intravenosas, Radiación / Radiation / Radiação.

Se realizaron varias combinaciones de términos (palabras clave, MeSH y DeCS), en las diferentes fuentes, encontrándose un mayor número de resultados al utilizar palabras clave. Por esta razón los términos y combinación utilizados en las bases de datos fue la siguiente:

- MEDLINE, EMBASE y Scopus: renal transplant AND antibody-mediated rejection AND treatment.
- BVS: Trasplante de Riñón / Kidney Transplantation / Transplante de Rim AND Rechazo de Injerto / Graft Rejection / Rejeição de Enxerto AND Resultado del Tratamiento / Treatment Outcome.
- Google Académico: trasplante renal AND rechazo mediado por anticuerpos AND tratamiento.
- Google Scholar: renal transplant AND antibody-mediated rejection AND treatment.
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu): renal transplant AND antibody-mediated rejection.
- <https://clinicaltrials.gov/>: renal transplant AND antibody-mediated rejection.

Lo anterior con el objetivo de tener el mayor número de resultados posibles, y disminuir el riesgo de no identificar trabajos que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos.

No se tuvo en cuenta ningún límite para las búsquedas. Se llevó a cabo de igual forma una búsqueda manual de las referencias de todos los artículos preseleccionados, así como de los artículos de revisión del tema y revisiones sistemáticas publicadas previamente. Estas estrategias tenían como objetivo el garantizar la evaluación de criterios de selección al mayor número de artículos potenciales.

Para los artículos en los cuales no fue posible obtener el texto completo, se contactó al primer autor a través de correo electrónico solicitando el estudio, y se solicitó de igual forma a través de la biblioteca de la Universidad del Rosario.

Se utilizó la herramienta Excel®, para realizar el listado de los artículos encontrados y detectar los duplicados a través del número identificador de cada uno “PMID”. Para los artículos encontrados a través de las otras bases de datos (Scopus y BVS), se realizaron listados en pestañas independientes y la búsqueda de duplicados se llevó a cabo de forma manual.

#### **4.7 Selección de los estudios.**

Dos revisores, Jorge E. Rodríguez R. (JER) y Camila Olarte P. (COP), analizaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en todas las fuentes con los términos y combinaciones previamente descritos de forma independiente. Se realizó una preselección de los estudios teniendo en cuenta los criterios de selección establecidos. Posteriormente, se revisó el texto completo de los artículos

preseleccionados, lo cual permitió la identificación de aquellos estudios que cumplieran en su totalidad los criterios de inclusión.

Se compararon los resultados de ambas búsquedas independientes, y las diferencias se resolvieron por consenso.

#### **4.8 Desenlaces**

Se definió como desenlace primario el cambio en la función del riñón trasplantado que cursa con rechazo mediado por anticuerpos y recibe una intervención terapéutica dirigida a restablecer la función del injerto. El cambio en la función es medida por varios componentes como son la sobrevida del riñón y la sobrevida del receptor, el tiempo de permanencia libre de soporte dialítico, el cambio en el valor de anticuerpos donante específico (DSA) en suero, el cambio en el valor de la creatinina sérica así como los hallazgos histológicos en la biopsia después de haber recibido la intervención terapéutica. Se definieron como desenlaces secundarios asociados a seguridad de las intervenciones la presencia de efectos adversos como infecciones, enfermedades neoplásicas.

#### **4.9 Intervenciones**

Las intervenciones a evaluar en el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales con rechazo mediado por anticuerpos incluyen plasmaféresis (PP), anticuerpos policlonales antitimocítico (ATG), inmunadsorción (IA), rituximab (RTX), bortezomib, eculizumab. Descripción de estas intervenciones se encuentra en el numeral 2.2 del presente escrito.

#### **4.10 Extracción de la información.**

Los artículos seleccionados fueron ingresados al software de acceso gratuito Mendeley®. A través de este programa, los dos investigadores pudieron revisar cada estudio de forma detallada, y realizaron las anotaciones que consideraron pertinentes para el proceso de extracción de datos.

Se definieron las siguientes variables para la construcción de la tabla de extracción de datos: autor principal del estudio, año de publicación, país, diseño del estudio (tipo de ensayo clínico), total de pacientes incluidos, tiempo de seguimiento, distribución de género, media de edad, criterios de inclusión del ensayo, intervenciones (tipo y esquema de tratamiento), número de individuos en cada

brazo, tipo de donante, criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos, tiempo de presentación del rechazo desde el momento del trasplante (incluyendo medida de tiempo reportada), características del receptor: % de PRA basales, niveles de DSA basales y post-trasplante (p.ej., anticuerpos anti-HLA), número de trasplantes previos, tratamiento inmunosupresor de base, antecedente de transfusiones), eficacia del tratamiento (sobrevivencia del injerto y del receptor, pérdida del injerto, permanencia en diálisis (incluyendo medida de tiempo reportada), delta de creatinina (basal, al momento de diagnóstico de rechazo y post-tratamiento, cambios en los títulos de DSA, cambios histológicos en la biopsia post-tratamiento, al igual que eventos secundarios al tratamiento recibido (p.ej., infecciones, enfermedad linfoproliferativa postrasplante). Se incluyeron de igual forma algunas observaciones de cada estudio, con información relevante para su correcta interpretación, la cual incluía limitaciones del mismo.

La construcción de la tabla con esta información estuvo a cargo de JER y COP, de modo que se realizó una auditoría permanente de la calidad del dato y se discutieron eventuales diferencias.

#### **4.11 Evaluación de la calidad.**

Se revisó la calidad de los artículos elegidos por medio de la evaluación de riesgo de Cochrane (54), la cual evalúa los siguientes ítems: asignación aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes, el personal y la evaluación de los resultados, evaluación de las pérdidas de seguimiento y descripción selectiva. Cada uno de los criterios de calidad se calificó teniendo en cuenta el riesgo o posibilidad de cometer sesgo en una de tres categorías, riesgo alto, riesgo bajo y riesgo incierto. Cuando se presentaron diferencias frente a la calidad entre los dos evaluadores, un tercer evaluador dimitió la discusión.

#### **4.12 Procesamiento y análisis de la información.**

Se codificó cada una de las variables extraídas de los artículos seleccionados con el objetivo de poder construir una tabla descriptiva, con las características generales de los ensayos clínicos, así como los datos correspondientes a eficacia de las intervenciones y perfil de seguridad de las mismas.

Se definió de forma sistemática el brazo 1 como la intervención a evaluar en los estudios, y el brazo 2 como el comparador (otro tratamiento farmacológico o placebo). En caso de ser posible, por los datos disponibles en cada estudio, se

ponderaron las variables según el brazo al cual pertenecían (total de pacientes, género, edad, tiempo de presentación del rechazo desde el momento del trasplante, características del receptor, sobrevida y pérdida del injerto, sobrevida del receptor, intervención, y eventos adversos).

Según la información recopilada y la obtenida del marco se planteó llevar a cabo dos análisis de subgrupos, uno teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos antes y después del consenso de Banff 2013, y el segundo si los estudios incluidos diferencian entre rechazo agudo y rechazo crónico mediado por anticuerpos.



## **5 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este trabajo cumple con las normas de investigación en seres humanos según lo dispuesto en la Declaración de Helsinki y en la resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, según la cual corresponde a una investigación sin riesgo dado que trabaja sobre fuentes secundarias.

Los autores declaran no tener conflicto de interés en la realización de esta investigación.

## 6 RESULTADOS

La revisión sistemática de la literatura dio cerca de 28,000 resultados, de los cuales 263 fueron evaluados en el primer tamizaje, 30 en el segundo, con un total de 9 artículos que cumplían criterios de inclusión (Ilustración 2). La información de cada uno de estos estudios se muestra en la Tabla 1.

Los ensayos clínicos analizados incluyeron un total de 222 pacientes, distribuidos uniformemente entre los brazos 1 y 2 (113 y 109 individuos, respectivamente), siendo la mayoría de origen caucásico, género masculino, y con una edad promedio de 33 años.

Los criterios de inclusión más frecuentemente utilizados en los estudios fueron el diagnóstico de rechazo agudo (67%), los hallazgos histopatológicos (56%), y la alteración en la función renal (aumento de creatinina en un 44%). El tipo de donante fue muy similar, con una tendencia a ser en su mayoría de origen cadavérico (52%). Los criterios más utilizados para el diagnóstico de rechazo fueron los incluidos en la clasificación histológica de Banff (1997, 2007 y 2013), el rechazo vascular, y el cambio en la creatinina, todos en un 44% de los casos, seguidos por los hallazgos histológicos de depósitos en los capilares peritubulares de C4d (33%). El tiempo de presentación del rechazo mediado por anticuerpos desde el momento del trasplante fue considerado con diferentes medidas de tiempo (días y meses), con una tendencia a ser menor en el brazo 1 (intervención: 25 vs. 33 días y 16 vs. 22 meses). La mayoría de pacientes habían sido transfundidos antes del trasplante (84%), tenían hallazgos histológicos de depósitos en los capilares peritubulares de C4d (75%) y eran seropositivos para DSA en un 68%. La sobrevida del injerto fue mayor para el brazo 1 cuando se reportaban datos en meses y años (38% vs. 8% y 33% vs. 25%, respectivamente). La sobrevida del receptor fue menor para aquellos individuos que recibieron la intervención en el brazo 1 (60 vs. 75% a 16 meses) (Tabla 2).

La mayoría de pacientes incluidos recibían glucocorticoides como tratamiento inmunosupresor de base (66%), seguidos por inhibidores de la calcineurina (55%), azatioprina (44%), y micofenolato mofetil (33%).

Las intervenciones que más frecuentemente se evaluaron en los ensayos clínicos seleccionados fueron metilprednisolona, plasmaféresis, globulina anti-timocito, rituximab, inmunoglobulinas intravenosas e irradiación. Los esquemas de aplicación (dosis, frecuencia, número de sesiones) fueron similares para cada una de estos tratamientos entre los diferentes estudios analizados.

Solo 3 estudios lograron encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Bonomoni et al. (55), encontraron diferencias entre las

intervenciones (plasmaféresis) respecto a la mejoría de la función renal a las 2 semanas ( $p<0.005$ ), al igual que en el título de anticuerpos anti-HLA, 2 semanas después de la plasmaféresis ( $p<0.001$ ). Zarkhin et al. (56) demostraron una recuperación en la función del injerto (mayor depuración de creatinina) con el tratamiento con rituximab, independiente del uso de globulina anti-timocito ( $p=0.026$ ), así como una mejoría en la severidad de los hallazgos histológicos al mes 1 ( $p=0.003$ ) y 6 ( $p<0.0001$ ). Böhmig et al. (40) encontraron una menor dependencia de hemodiálisis en pacientes tratados con inmunoadsorción con proteína A acompañado de otros inmunosupresores ( $p=0.048$ ) comparados con el tratamiento inmunosupresor convencional.

Al evaluar la efectividad de los diferentes esquemas de tratamiento para la sobrevida del injerto se observa que el fármaco más utilizado corresponde a bolos de metilprednisolona en combinación con otras intervenciones. Se observó que cuando se combinó únicamente con plasmaféresis no se demostraron diferencias significativas en la sobrevida del injerto esto evidenciado por los estudios de Allen (57), Kirubakaran (58) y Souillou et al. (59). El único estudio donde se demostró una mayor sobrevida del injerto con el uso combinado de plasmaféresis y metilprednisolona fue el estudio realizado por Bonomoni et al. (55). Adicionalmente, dos estudios evaluaron el uso de rituximab según diferentes combinaciones. El estudio de Sautenet et al. (42) evaluó la combinación de metilprednisolona con rituximab y plasmaféresis sin encontrar diferencias significativas en la sobrevida del injerto y el estudio de Zarkhin et al. (56) que combinó metilprednisolona, globulina anti-timocito y rituximab tampoco evidenció diferencias significativas en la sobrevida del injerto con el uso adicional de rituximab. (Tabla 1).

Dos estudios evaluaron diferentes opciones terapéuticas. El estudio de Böhmig et al. (40) que utilizó IA mas tratamiento convencional para rechazo celular con y sin tacrolimus demostró una mejor sobrevida del injerto en el grupo que recibió tacrolimus y el estudio de Zhu et al. (60) que utilizó irradiación mas IVIg mas globulina anti-timocito con y sin plasmaféresis demostró una mejor sobrevida del injerto en el grupo que recibió plasmaféresis. (Tabla 1)

La evaluación histológica de las biopsias tomadas a los pacientes trasplantados renales con alteración en la función del injerto es tomada en cuenta para definir su inclusión en la mayoría de los estudios analizados en nuestra revisión y así lo expresan claramente, sin embargo en el estudio de Souillou et al. (59) es incierto si el diagnóstico de rechazo agudo es solo clínico y/o confirmado por biopsia. En el estudio de Blake et al. (61) no contamos con información sobre lo criterios de inclusión. Toma relevancia el estudio de la biopsia al convertirse en un pilar en el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos, los estudios de antes de 1990, Kirubakaran (58), Allen (57), Bonomoni (55), y Blake et al. (61), hacen énfasis en los hallazgos vasculares y los del 2007 en adelante lo hacen referenciando las

diferentes versiones del consenso de Banff desde el de 1997 Böhmig (40), siguiendo con el del 2007 Zarkhin (56), Zhu (60), hasta el mas reciente 2013 Sautenet et al. (42).

La utilización de la biopsia para evaluar la respuesta al tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos permite identificar resultados ambigüos como los manifestados en el estudio de Sautenet et al. (42) que menciona la mejoría parcial en los hallazgos histológicos, como los esperanzadores en el estudio de Zarkhin et al. (56) de mejoría significativa en los hallazgos histológicos al primer y sexto mes pos-tratamiento, e inesperada como la del estudio de Zhu et al. (60) en que en los dos brazos del estudio la biopsia al año no muestra rechazo mediado por anticuerpos.

La eficacia de los tratamientos del rechazo mediado por anticuerpos también fue evaluada en los estudios incluidos con el comportamiento de la creatinina en los pacientes participantes. Se identifican claramente dos momentos y múltiples unidades de medida. El primer momento es al realizar el diagnostico, su incremento es considerado en los estudios de Allen (57), Kirubakaran (58), Böhmig (40) y Sautenet et al. (42), parte fundamental de la situación del receptor, mientras que Bonomoni (55) y Soulillou et al. (59) la incluyen tácitamente al hablar de rechazo. El segundo momento es al evaluar su comportamiento después del tratamiento con un valor numérico presente en un tiempo determinado o por la consecuencia de su elevación, llevar al receptor a regresar de manera permanente al tratamiento de diálisis como la evalúan Bonomoni (55) y Blake et al. (61). El valor numérico cambia según el autor, para Kirubakaran et al. (58) es un descenso igual o mayor de 30  $\mu\text{mol/L}$ , para Zarkhin et al. (56) si la depuración o aclaramiento de creatinina regresa dentro del 20% de la depuración basal. Diferencias estadísticamente significativas en el descenso de creatinina a favor del brazo con intervención fueron encontradas en los estudios de Bonomini et al. y en el de Zarkhin et al. (55)(56). El tiempo es una unidad de medida que también varía según el autor, 6 días para Allen (57), 12 días Sautened (42), 14 y 28 días Kirubakaran (58), y 21 días para Böhmig et al. (40).

La presencia de anticuerpos anti-HLA en el receptor previo al trasplante es descrita por Allen et al. (57) en su estudio de 1983 como anticuerpos citotóxicos circulantes detectados por estudios de citotoxicidad dependiente de complemento en 40% de los participantes, en ese mismo año Soulillou et al. (59) considera en su estudio con 10 pacientes como criterio de inclusión y de diagnóstico la presentación de rechazo agudo en el primer mes con aparición de anticuerpos anti-donante dentro de los 3 días siguientes al rechazo. Los estudios incluidos en nuestra revisión publicados del año 2007 en adelante, Bonomoni (55), Zarkhin (56), Zhu (60), y Sautened et al. (42), incorporan los DSA como criterio de inclusión y de diagnostico acorde con los consensos de Banff vigentes a cada momento 2001, 2007 y 2013, también como

desenlace de respuesta al tratamiento. Dos estudios que en su brazo de intervención farmacológica incluyeron plasmaféresis, Souillou et al. (59), Bonomoni et al. (55), evidenciaron descenso significativo en el nivel de DSA, mientras que en el estudio de Zhu (60) se observó descenso en los dos brazos a pesar de sólo el brazo de intervención haber recibido PP. Cuando la plasmaféresis fue parte del tratamiento recibido en los dos brazos se observó disminución rápida en los niveles de DSA sin diferencia significativa entre los dos brazos, Sautenet et al. (42).

En cuanto a la seguridad de los tratamientos administrados a los pacientes con rechazo mediado por anticuerpos los eventos adversos mas frecuentemente reportados son los infecciosos, la mayoría de ellos leves como infecciones urinarias en los brazos sin intervención, y oportunistas como Citomegalovirus, Bk virus, nocardia en pacientes recibiendo rituximab y globulina anti-timocítica (40,42). Eventos adversos serios se informaron en 3 pacientes (40,58,60), que presentaron neumonías severas, dos de ellos fallecieron, de común los estudios en que participaban los dos pacientes fallecidos utilizaron IVIg y GAT. El estudio de Sautenet et al. (42) con Rituximab reportó la presencia de melanoma de extensión superficial en un paciente. No hubo casos reportados de enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

El análisis de subgrupos según criterios diagnósticos de rechazo agudo mediado por anticuerpos antes y después del consenso de Banff 2013 no fue posible llevarlo a cabo ya que de los nueve estudios incluidos, solo 1 por su tiempo de desarrollo tuvo presente el esquema diagnóstico de Banff 2013 (42). Para el segundo análisis de subgrupo teniendo en cuenta si los estudios diferenciaban entre rechazo agudo y rechazo crónico mediado por anticuerpos, los estudios no hacen una clara descripción de los hallazgos histológicos que permita diferenciarlos, algunos de ellos parecen tener como referente para la diferenciación entre agudo y crónico el tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos (40,42,57–61).

Se revisó la calidad de los artículos elegidos por medio de la evaluación de riesgo de sesgos sugerido por Cochrane encontrando que de los nueve estudios incluidos uno tenía bajo riesgo de sesgos, seis tenían alto riesgo de sesgos y dos riesgo incierto. En los dominios que se observó menor riesgo de sesgos fueron la generación de la secuencia aleatoria y datos incompletos de desenlaces (Ilustración 3).



## 7 DISCUSIÓN

Los buenos resultados obtenidos con la alternativa del trasplante renal ofrecida a los pacientes con enfermedad renal crónica se han visto alterados con el surgimiento del rechazo mediado por anticuerpos. Este rechazo ha llevado a una pérdida de la función de los injertos, así como a la disminución de la posibilidad de optar por un nuevo trasplante (1). El rechazo mediado por anticuerpos es una condición frecuente, su incidencia puede ir de un 3% hasta un 40% dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico, el esquema inmunosupresor recibido, la sensibilización del receptor (3,4), los datos en población Latinoamericana son escasos.

Esta grave situación vivida en nuestros servicios de trasplante nos llevó a plantear la realización de la presente revisión sistemática de la literatura que nos permitiera determinar la efectividad de los tratamientos disponibles y definir el régimen terapéutico que permita optimizar diversos desenlaces en este grupo de pacientes.

Diagnosticar la situación clínica que presenta nuestro paciente en un momento dado es fundamental para establecer un plan de manejo que lo dirija hacia la mejoría, sin embargo esta situación ideal de diagnóstico no siempre la podemos cumplir y el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales no es la excepción.

Las Conferencias de Banff (7,62) sobre patología de los injertos renales se vienen desarrollando cada dos años desde 1991 con el objetivo de unificar criterios diagnósticos de las diferentes patologías que afectan a los riñones trasplantados. Nuestra revisión incluye cinco estudios publicados antes de la primera reunión lo que se ve reflejado en la descripción histológica de los hallazgos predominantes en las biopsias de los individuos participantes en los estudios. Estos hallazgos corresponden a cambios vasculares severos, dejando de lado componentes histológicos, inmunohistológicos y serológicos, los cuales fueron incluidos en las Conferencias de Banff del 2001 y 2007 para el diagnóstico del rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos. Posteriormente la evidencia de la existencia de rechazos mediados por anticuerpos sin presencia de depósitos C4d en los capilares peritubulares y de lesiones arteriales mediadas por anticuerpos permitieron el desarrollo de un nuevo esquema diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos en la Conferencia del 2013 con el objetivo de mejorar la concordancia interobservador y la correlación con los datos clínicos, moleculares y serológicos.

Los estudios incluidos en la revisión tienen un amplio periodo de tiempo de publicación, el primero en el año 1981 y el más reciente publicado en el año 2016.

Esta situación implica la utilización de una amplia variedad de criterios diagnósticos, los cuales pueden conducir a sesgo de selección al incluir participantes que no tenían rechazo mediado por anticuerpos o que teniendo rechazo mediado por anticuerpos no fueron incluidos por no tener un diagnóstico correcto. Esta situación pudo presentarse en el estudio de Böhmig et al. 2007 (40), en el cual la presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares eran mandatorios para la confirmación del diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos y en 2013 se acepta que su ausencia no desvirtúa el diagnóstico. También vemos en el estudio de Zarkhin et al. 2008 (56), la inclusión de hallazgos histopatológicos como la presencia de biopsias ricas en células B (CD20<sup>+</sup>) en los criterios de inclusión de los pacientes y en el diagnóstico del rechazo.

La comunidad médica ha abordado el rechazo mediado por anticuerpos por casi cuarenta años lo que ha permitido un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, así como el planteamiento de diferentes alternativas de tratamiento. La mayoría de los estudios publicados son comunicaciones de los esfuerzos para manejarlo y sus resultados son presentados en estudios cuyo diseño deja vacíos importantes que cuestionan su validez. Lo anterior limita la generalización de los resultados a la población de trasplantados renales con rechazo mediado por anticuerpos.

A la fecha, han sido publicados estudios retrospectivos y prospectivos (seguimiento de cohortes) en las que se han realizado múltiples intervenciones en momentos diferentes, con una posterior comparación de la eficacia de una o más de estas. Esta última situación la encontramos en la publicación en 2009 del estudio de Lefaucheur et al. (63) en Francia. Cada vez es más frecuente encontrar la recomendación al final de los estudios publicados que el resultado derivado del mismo deberá ser evaluado en un ensayo clínico en el que la intervención sea asignada de manera aleatoria a los grupos o brazos, se mantenga cegada al paciente y al investigador, permitiéndole un mayor nivel de evidencia a los resultados obtenidos.

En 2012, Roberts et al. (6), llevaron a cabo la única revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales. Incluyeron 12 trabajos, 5 de ellos ensayos clínicos aleatorizados, y 7 estudios descriptivos. Los ensayos clínicos seleccionados involucraban un número bajo de pacientes (mediana 13 pacientes por brazo), con solo dos intervenciones analizadas (4 plasmaféresis y 1 IA). Solo dos de estos trabajos sugerían un beneficio de las intervenciones farmacológicas estudiadas. Se evidenció una amplia heterogeneidad en los ensayos clínicos, incluyendo la definición, severidad y los regímenes de tratamiento en rechazo humoral. La heterogeneidad fue aún mayor en los estudios descriptivos. Todo lo anterior



evidencia la baja eficacia de ciertas intervenciones, al igual que una pobre calidad de los estudios en esta población.

Esta situación motivó a enfocarnos en estudios con un diseño en particular, los ensayos clínicos. Por esta razón se incluyó como criterio de selección en la revisión sistemática, con el objetivo de encontrar y analizar trabajos con mejor nivel de evidencia, que permitieran deducir conclusiones con una mayor validez.

La estrategia de búsqueda propuesta permitió identificar un total de 222 pacientes trasplantados renales con diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos. Este total de pacientes corresponde al mayor número estudiado a la fecha, lo cual podría eventualmente ayudar a generar conclusiones de mayor validez en algunas poblaciones.

Böhmig et al. (40) en su estudio evaluando la inmunoadsorción calculó su el tamaño de muestra asumiendo una respuesta favorable en el brazo intervenido del 90% y unas pérdidas del 50% en el brazo control (no tratado). Con estos parámetros, se calculó el tamaño de muestra, buscando un poder del 80%, y con un nivel de significancia a dos colas de 0.05, dando como resultado un total de 75 pacientes. En el primer análisis interino con 10 participantes se suspendió el estudio debido a la alta tasa de no respuesta al tratamiento del brazo control, al incremento en el número de estudios no controlados que sugerían eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos y a la inesperada baja incidencia del rechazo mediado por anticuerpos severo que resultaría en un periodo de reclutamiento prolongado, el cual era inaceptable.

Varias razones no permitieron que fuera posible llevar a cabo un análisis estadístico de esta revisión sistemática (meta-análisis), entre ellas: el número limitado de estudios seleccionados (9 ensayos clínicos), la amplia heterogeneidad de los criterios de inclusión, de los criterios diagnósticos de rechazo humoral, de las intervenciones (especialmente farmacológicas), al igual que en la mayoría de desenlaces medidos para evaluar la eficacia, la variabilidad en el periodo de seguimiento (rango 8-48 meses), y la calidad (alto riesgo de sesgos). Solo dos estudios (64)(65) (con un total de 51 pacientes), con trasplantes previos y tiempo de aparición después del trasplante similar, comparan la misma intervención, bolos de metilprednisolona y plasmaféresis vs metilprednisolona y no plasmaféresis, sin embargo tienen resultados opuestos a favor y en contra de la intervención.

El enfoque del manejo de los pacientes trasplantados renales y el rechazo mediado por anticuerpos debe comprender la desensibilización previa al trasplante como medida preventiva. Ya en presencia del rechazo mediado por anticuerpos la remoción de los DSA es importante, para lo cual la plasmaféresis y la inmunoadsorción con IVIg han mostrado buenos resultados. Estas medidas

terapéuticas evitan a su vez la producción de nuevos anticuerpos con las lesiones histológicas que llevan al deterioro de la función y pérdida del injerto renal trasplantado. En el ensayo clínico de Sautened et al. (42) no encontraron superioridad con el uso de rituximab para el último propósito.

En el proceso de búsqueda y selección de estudios para nuestra revisión sistemática encontramos algunos ensayos clínicos aleatorizados que por estar en desarrollo no cumplieron los criterios de inclusión, sin embargo consideramos deben ser mencionados por que muy seguramente el bortezomib y el eculizumab serán parte importante en el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales.

Recientemente se ha propuesto un inhibidor de proteasoma (bortezomib), el cual afecta la función e integridad de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos, como parte del arsenal terapéutico en estos pacientes. En el momento viene en curso un ensayo clínico de Eskandary et al. (66) cuyo objetivo es evaluar el efecto del bortezomib en el rechazo tardío mediado por anticuerpos. Esperan reclutar 44 pacientes y estar terminando el estudio en febrero de 2017. También cursa un segundo ensayo clínico (estudio TRIBUTE) conducido por Legendre et al. (67) cuyo propósito es evaluar la eficacia del bortezomib asociado a esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas policlonales intravenosas en el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales, inició en febrero de 2015 y espera reclutar 100 pacientes.

Con el propósito de tratar rápidamente las lesiones microvasculares presentes en el curso inflamatorio del rechazo mediado por anticuerpos se ha planteado el uso del eculizumab como potente agente anti-inflamatorio (mediante la inhibición del complemento). En este momento se viene llevando a cabo un estudio conducido por Kulkarni et al. (68) en la universidad de Yale, que pretende evaluar si el eculizumab mejora la lesión de las células endoteliales a nivel renal. La hipótesis que manejan los investigadores es que la inhibición del complemento reducirá la lesión del injerto, resultado de la disminución de la lesión mediada por anticuerpos de las células endoteliales y la menor activación de células endoteliales. Todos estos ensayos en curso van a permitir conocer el perfil de nuevas moléculas, con dianas terapéuticas novedosas, que reflejan el avance en el conocimiento de la fisiopatología del rechazo humoral y que podrían permitir su uso en la práctica clínica en un futuro.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos incluidos en nuestra revisión sobre el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales con alternativas terapéuticas como la plasmaféresis, la inmunoadsorción con inmunoglobulinas, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, radiación,

usadas aisladamente o de manera combinada entre ellas, no han logrado obtener diferencias significativas al compararse con un brazo control.

El tener un estándar de oro en el manejo del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes trasplantados renales permitirá comparar los resultados de cualquier nueva alternativa terapéutica, se comportará como un brazo control. Contar con ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, permitirán tener un tamaño de población adecuado que le genere suficiente poder al estudio, con criterios de inclusión y de diagnóstico claros e iguales conducentes a tener una población participante homogénea, con desenlaces óptimos, uniformes y contruados de manera que logren evaluar el éxito o fracaso de la intervención a corto y largo plazo.

## 8 CONCLUSIONES

El rechazo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante renal es una complicación frecuente, que impacta negativamente el pronóstico de este grupo de pacientes. A la fecha, se han utilizado múltiples estrategias terapéuticas con el objetivo de mejorar la sobrevida del injerto con resultados no consistentes.

La evidencia actual de la eficacia y seguridad de estas intervenciones tiene muchas limitaciones. Por esta razón, no existe un estándar de oro en el tratamiento de esta complicación. Los esquemas terapéuticos utilizados se basan en mayor medida en la experiencia y preferencias del grupo tratante, más que en la evidencia.

La evaluación de los ensayos clínicos obtenidos a través de la presente revisión sistemática de la literatura pone de manifiesto el alto riesgo de sesgos de la literatura disponible a la fecha, y por ende, obliga a un análisis cuidadoso de los resultados por parte de cada profesional involucrado en la atención de estos pacientes.

La seguridad evidenciada en esta revisión con las alternativas terapéuticas utilizadas es buena, los eventos adversos encontrados son los esperados en la población de pacientes inmunosuprimidos trasplantados renales así como su frecuencia y severidad.

Nuevos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, con tiempo de seguimiento mayores son necesarios para definir mejores esquemas de tratamiento (tipo de fármaco, dosis, intervalo, combinación, etc), con el objetivo de optimizar los desenlaces en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Nov;9 Suppl 3(Suppl 3):S1–155. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845597>
2. Instituto Nacional de Salud. Informe ejecutivo Red de Donacion y Trasplantes Colombia 2015 [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 17]. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe ejecutivo Red Donaci3n y Trasplantes 1er semestre 2015.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20ejecutivo%20Red%20Donaci3n%20y%20Trasplantes%201er%20semestre%202015.pdf)
3. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant* [Internet]. 2012;2012:193724. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtrans/2012/193724/>
4. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* [Internet]. 2014 Feb;14(2):255–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12589>
5. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation* [Internet]. 2008 Aug 15;86(3):377–83. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-200808150-00002>
6. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* [Internet]. 2012;94(8):775–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032865>
7. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* [Internet]. 2010 Mar;10(3):464–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x>
8. Abbas AK. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S, editors. Elsevier Inc.; 2014. 359-382 p.
9. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant*. 2006;6(4):652–8.
10. Salvadori M, Rosso G, Bertonni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015;5(2):52–67.
11. Shrestha BM. Immunology for Renal Transplantation : A Review. *J Transplant Technol Res*. 2014;4(1):1–7.
12. Manuscript A. Nihms181542. 2010;178(12):7503–9.

13. Otterbein LE, Fan Z, Koulmanda M, Thronley T. Innate immunity for better or worse govern the allograft response. 2015;20(1):8–12.
14. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of Rejection: Current Perspectives. 2012;93(1):1–10.
15. Cheung KP, Kasimsetty SG, Mckay DB. Innate immunity in donor procurement. 2013;18(2):154–60.
16. Denecke C, Tullius SG. Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney. *Prog Urol*. Elsevier; 2014;24 Suppl 1:S13–9.
17. Mckenna K, Beignon A, Bhardwaj N. Plasmacytoid Dendritic Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity MINIREVIEW Plasmacytoid Dendritic Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity. *J Virol*. 2005;79(1):17–27.
18. Ezzelarab M, Thomson A. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation. *Semin Immunol*. 2011;23(4):252–63.
19. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013;3(4):113–8.
20. Thorsby E. A short history of HLA. 2009;(5):101–16.
21. Nguyen H Do, Williams RL, Wong G, Lim WH. The Evolution of HLA-Matching in Kidney Transplantation. 2013;
22. Dewolf S, Shen Y, Sykes M. A New Window into the Human Alloresponse. 2016;00(00):1–11.
23. Chen W, Ghobrial RM, Li XC. The Evolving Roles of Memory Immune Cells in Transplantation. 2015;99(10).
24. Schwartz RS, Nankivell BJ, Alexander SI. mechanisms of disease Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med*. 2010;363:1451–62.
25. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Paolo S, Paolo S. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. 2014;272–83.
26. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-rubin N, et al. Complement Activation in Acute Humoral Renal Allograft Rejection: Diagnostic Significance of C4d Deposits in Peritubular Capillaries. 1999;(11):2208–14.
27. Touzot M, Nnang E, Beaudreuil S, François H, Durrbach A. Complement modulation in solid-organ transplantation. *Transplant Rev [Internet]*. Elsevier Inc.; 2014;28(3):119–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2014.03.001>
28. Sheen JH, Heeger PS. Effects of complement activation on allograft injury. 2015;
29. Wedel J, Bruneau S, Kochupurakkal N, Boneschansker L, Briscoe DM. Chronic allograft rejection: a fresh look. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(1):13–20.
30. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: Mechanism, prevention,

- and treatment. *Hum Immunol*. 2005;66(4):334–42.
31. Bromberg JS, Fairchild RL, Feng S, Kaplan B, Barr ML, Grady JO, et al. Supplement 3 • vol 9 • 2009. 2009;9.
  32. Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J, Pollock RF. Review of the Clinical and Economic Burden of Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients. *Adv Ther*. Springer Healthcare; 2016;33(3):345–56.
  33. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1398–406.
  34. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1157–67.
  35. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: Biology versus pharmacology. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2454–7.
  36. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: Therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*. 2012;25(6):623–32.
  37. Sharma S, Oliver K, W D. Advances in Antibody Mediated Rejection BT - (null). 2013;(Chapter 20).
  38. Pascual, Manuel; Saidman, Susan; Tolckoff-Rubin, Nina; Williams, Winfred W.; Mauiyyedi, Shamila; Duan, Ji Ming; Farrell, Mary Lin; Colvin, Robert B.; Cosimi, A. Benedict; Delmonico FL. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation*. 1998;66(11):1460–4.
  39. Rummeler S, Barz D. Plasma exchange and immunoadsorption of patients with thoracic organ transplantation. *Transfus Med Hemotherapy*. 2012;39(4):234–40.
  40. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, et al. Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant [Internet]*. 2007 Jan;7(1):117–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109725>
  41. Vo A a, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai C-H, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242–51.
  42. Sautenet B, Blanche G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation [Internet]*. 2016 Feb;100(2):391–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555944>
  43. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008;86(12):1754–61.

44. Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation*. 2010;90(12):1486–92.
45. Pascual J, Zuckermann A, Djamali A, Hertig A, Naesens M. Rabbit antithymocyte globulin and donor-specific antibodies in kidney transplantation — A review. *Transplant Rev. The Authors*; 2016;30(2):85–91.
46. Zand MS. B-cell activity of polyclonal antithymocyte globulins. *Transplantation*. 2006;82(11):1387–95.
47. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(1):231–5.
48. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2405–13.
49. Burbach M, Suberbielle C, Brochériou I, Ridet C, Mesnard L, Dahan K, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation*. 2014;98(10):1056–9.
50. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant*. 2007;7(4):842–6.
51. Welch V, Petticrew M, Petkovic J, Moher D, Waters E, White H, et al. Extending the PRISMA statement to equity-focused systematic reviews (PRISMA-E 2012): explanation and elaboration. *Int J Equity Health* [Internet]. 2015;14:92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450828>
52. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct;62(10):e1–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631507>
53. Search MEDLINE/PubMed via PICO with Spelling Checker [Internet]. Available from: <https://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>
54. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011;343(oct18 2):d5928. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d5928>
55. Bonomini V, Vangelista A, Frascà GM, Di Felice A, Liviano D'Arcangelo G. Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* [Internet]. 1985;31:698–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3915622>
56. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal



- transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 Dec;8(12):2607–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808404>
57. Allen NH, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee HA, Slapak M. Plasma exchange in acute renal allograft rejection. A controlled trial. *Transplantation* [Internet]. 1983 May;35(5):425–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6342220>
  58. Kirubakaran MG, Disney AP, Norman J, Pugsley DJ, Mathew TH. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* [Internet]. 1981 Aug;32(2):164–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7027553>
  59. Souillou JP, Guyot C, Guimbretiere J, Girard M, Ythier A, Bignon JD, et al. Plasma exchange in early kidney graft rejection associated with anti-donor antibodies. *Nephron* [Internet]. 1983;35(3):158–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6355877>
  60. Zhu D, Qi G, Tang Q, Li L, Yang C, Lin M, et al. Combination of Total Lymphoid Irradiation, Low-Dose IVIG and ATG as Rescue Therapy for Highly Sensitized and Antibody-Mediated Rejection Renal Transplant Recipients. *Clin Transpl* [Internet]. 2014;215–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26281148>
  61. Blake P, Sutton D, Cardella CJ. Plasma exchange in acute renal transplant rejection. *Prog Clin Biol Res* [Internet]. 1990;337:249–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2191316>
  62. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* [Internet]. 2014 Feb;14(2):272–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12590>
  63. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 May;9(5):1099–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422335>
  64. Allen N, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee H, Slapak M. PLASMA EXCHANGE IN ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION. *Transplantation*. 1983;35(5):425–8.
  65. KirubakaranM., Disney A, Norman J, Pugsley D, Mathew T. A CONTROLLED TRIAL OF PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF RENAL ALLOGRAFT REJECTION. *Transplantation*. 1981;32(2):164–5.
  66. Eskandary F. Bortezomib in Late Antibody-mediated Kidney Transplant Rejection (BORTEJECT) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01873157&Search=Search>
  67. Legendre C. Bortezomib in Rejection of Kidney Transplants (TRIBUTE) [Internet]. Available from:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02201576&Search=Search>
68. Kulkarni S. Eculizumab Therapy for Chronic Complement-Mediated Injury in Kidney Transplantation [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01327573&Search=Search>

## TABLAS

Tabla 1 Ensayos clínicos seleccionados de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal.

| Estudio                                  | Criterios diagnósticos de rechazo                       | Intervención Brazo 1           | Inmunosupresión de base Brazos 1 y 2 | N Brazo 1<br>Brazo 2 | Sobrevida del injerto (SI)<br>Sobrevida del paciente (SP)<br>Libre Hemodiálisis (LH)<br>DSA Post tratamiento                                                   | Riesgo de Sesgo | Conclusiones                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allen et al., 1983, UK (57)              | ↑ creatinina, resistencia MTP, vascular.                | PP (6 sesiones)                | AZA, PDN, MTP 30MG/KGX3              | 13,14                | SI: 2(15,4) , 5(35,7) a 220 días<br>SP: 13(100), 14(100) a 220 días<br>LH: 10(77), 10(71,5) a 6 días<br>DSA: NR                                                | Bajo            | El régimen de PP no mostró ser efectivo en el manejo del rechazo mediado por anticuerpos de tipo vascular.                                                                                                                                                                    |
| Blake et al., 1990*, Canada (61)         | Histológico                                             | PP (5(sesiones)                | AZA, PDN, MTP, Radiación.            | 19,19                | SI: 9(47,4), 6(31,6) a 5 años (p=0,2)<br>SP: 19(100), 19(100) a 5 años<br>LH: 15(79), 13(68,4) a 6 meses (p=0,3)<br>DSA: NR                                    | Incierto        | No se demostró un beneficio en la adición de PP al tratamiento con esteroides e irradiación en pacientes con rechazo mediado por anticuerpos de tipo vascular.                                                                                                                |
| Böhmig et al., 2007, Austria (40)        | Dependencia de hemodiálisis ó<br>↑ creatinina, Banff 97 | IA (Proteína A, 9-14 sesiones) | CSA, TACRO, MMF, GC, ATG             | 5,5                  | SI: 4(80), 1(20) a 36 y 22 meses<br>SP: 4(80), 5(100) a 36 y 22 meses<br>LH: 5(100), 1(20) a 24 meses<br>DSA: NR<br>Respuesta positiva 5(100%), 1(20%) p=0,048 | Bajo            | Sugiere la eficacia de la IA con proteína A en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos y resalta la positividad para C4d como factor de mal pronóstico.                                                                                                            |
| Bonomoni et al., 1985, Italia (55)       | Resistencia MTP, vascular                               | PP (3-7 sesiones)              | AZA,PDN, MTP                         | 23,21                | SP: 23(100), 21(100)<br>LH: NR<br>Ac anti HLA 2 semanas después de PP p<0,001<br>Mejoría función renal a 2 semanas p<0,005                                     | Incierto        | La PP en combinación con un tratamiento inmunosupresor adecuado, es efectiva en el control del rechazo vascular agudo refractario a dosis altas de esteroides, en particular en aquellos con anticuerpos anti-HLA y cuando el rechazo ocurre después de 1 mes del trasplante. |
| Kirubakaran et al., 1981, Australia (58) | ↑ creatinina, vascular                                  | PP (8 sesiones)                | MTP 1gr                              | 12,12                | SI: 3(25), 6(50) a 28 días<br>SP: 12(100), 12(100) a 28 días<br>LH: 4(33,4), 9(75)<br>DSA: NR                                                                  | Incierto        | El grupo que recibió PP tiende a tener una peor función del injerto.                                                                                                                                                                                                          |

|                                            |                                                                                                              |                               |                                                                                             |       |                                                                                                                                                                                                  |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sautenet et al.,<br>2016, Francia<br>(42)  | ↑ creatinina ó<br>no ↓ creatinina +<br>Banff 2013<br>(daño tisular, C4d+<br>y/o Ig o<br>complemento,<br>DSA) | RTX 375 mg/m2 (día<br>5)      | GC, CSA, TACRO, MMF, AMF,<br>MTP 500 mgx3, GC 1 mg/kg/d,<br>PP 6 sesiones, IVIg 100 mg/kg/d | 19,19 | <b>SI:</b> 18(94,8), 18(94.8) a 12 y 6 meses<br><b>SP:</b> 19(100), 19(100) a 12 meses<br><b>LH:</b> NR<br><b>DSA:</b> Disminución rápida y significativa sin<br>diferencia entre los dos brazos | Bajo     | Al año de seguimiento, no se<br>observó efecto adicional con<br>RTX en pacientes con rechazo<br>mediado por anticuerpos.<br>Posiblemente no tuvo un poder<br>estadístico adecuado, ya que no<br>encontró diferencias<br>estadísticamente significativas<br>entre los grupos. En algunos<br>desenlaces hubo una tendencia<br>a mayor respuesta en el grupo<br>con RTX. |
| Soulillou et al.,<br>1983, Francia<br>(59) | Rechazo agudo y<br>DSA                                                                                       | PP (5 a 9 sesiones)           | GC,AZA, MTP, ALG ocasional                                                                  | 5,5   | <b>SI:</b> 0,0 a 13 y 12 meses<br><b>SP:</b> ND<br><b>LH:</b> 0,0 a 13 y 12 meses<br>DSA: Descenso/neactivización (80%) brazo 1                                                                  | Alto     | No hubo un efecto significativo<br>adicional al tratamiento<br>convencional con el uso<br>intensivo de PP de forma<br>temprana en pacientes con<br>desarrollo de DSA.<br>El tratamiento adjuvante con<br>RTX tiende a mejorar los<br>desenlaces en pacientes<br>pediátricos con rechazo agudo<br>mediado por anticuerpos, con un<br>perfil de seguridad favorable.    |
| Zarkhin et al.,<br>2008, USA (56)          | Banff 2007 +<br>al menos 1 cluster<br>de células B,<br>C4d+, DSA.                                            | RTX (375<br>mg/m2/semana x 4) | MTP, ATG 1.5 mg/kg/dosis x 6.                                                               | 10,1  | : 8(80), 8(80) a 9 ± 5 meses después del rechazo<br><b>SP:</b> 10(100), 10(100) a 12 meses<br><b>LH:</b> NR<br><b>DSA:</b> Sin cambios en los dos brazos                                         | Incierto |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zhu et al.,<br>2014, China<br>(60)         | Banff 2007.                                                                                                  | PP (3 a 5 sesiones)           | TACRO, MMF, GC, Radiación x<br>3 días, IVIg 300mg/kg/día x 5,<br>ATG 1,5mg/kg/dosis x 5.    | 7,4   | <b>SI:</b> 5(71,5), 4(100) a 14 meses<br><b>SP:</b> 6(85,7%), 4(100) a 14 meses<br><b>LH:</b> NR<br><b>DSA:</b> Disminución en ambos brazos                                                      | Alto     | El protocolo de irradiación, IVIg,<br>ATG, PP (en pacientes con P R<br>A > 50%) rescató<br>satisfactoriamente al % de<br>pacientes con rechazo mediado<br>por anticuerpos                                                                                                                                                                                             |

ALG: globulina anti-linfocitos, ATG: globulina anti-timocito, AZA: azatioprina, CADI: índice de daño crónico del injerto, CD: cluster de diferenciación, CMV: citomegalovirus, CrCl: depuración de creatinina, CsA: ciclosporina A, CYC: ciclofosfamida, DSA: anticuerpos específicos de donante, EAS: eventos adversos serios, GC: glucocorticoide, HACA: anticuerpos humanizados anti-quiméricos, HLA: antígeno leucocitario humano, IA: inmunoadsorción, Ig: inmunoglobulinas, ITU: infección del tracto urinario, IVIg: inmunoglobulinas intravenosas, LB: linfocitos B, MMF: micofenolato mofetil, MTP: metilprednisolona, PBO: placebo, PP: plasmaféresis, POP: post-operatorio, PRA: panel reactivo de anticuerpos, RTX: rituximab, TB: tuberculosis, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis B, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2 Características generales de ensayos clínicos de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal.**

| <b>Variable</b>                   | <b>Total<br/>n/N (%)</b> | <b>Brazo 1<br/>(%)</b> | <b>Brazo 2<br/>(%)</b> |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Total de pacientes                | 222                      | 113 (51%)              | 109 (49%)              |
| Origen de la población            |                          |                        |                        |
| Europa                            | 5/9 (56%)                |                        |                        |
| Norteamérica                      | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Australia                         | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Asia                              | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Seguimiento                       | 16 meses                 |                        |                        |
| Género masculino                  | 140 (63%)                | 71%                    | 66%                    |
| Edad (años)                       | 35                       | 33.7                   | 33.1                   |
| Criterios de inclusión            |                          |                        |                        |
| Rechazo agudo                     | 6/9 (67%)                |                        |                        |
| Rechazo vascular                  | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Cambio en creatinina              | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| Hemodiálisis                      | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Resistencia a esteroides          | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Hallazgos histológicos            | 5/9 (56%)                |                        |                        |
| Otros                             | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| Tipo de donante                   |                          |                        |                        |
| Cadavérico                        | 52%                      |                        |                        |
| Vivo                              | 48%                      |                        |                        |
| Criterios diagnósticos de rechazo |                          |                        |                        |
| Cambio en creatinina              | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| Hemodiálisis                      | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Resistencia a esteroides          | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Clasificación histológica         | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| Banff 1997                        | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Banff 2007                        | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Banff 2013                        | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| DSA                               | 3/9 (33%)                |                        |                        |
| Rechazo vascular                  | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| Hallazgo de C4d                   | 3/9 (33%)                |                        |                        |
| Otro                              | 3/9 (33%)                |                        |                        |
| Tiempo (trasplante-rechazo)       |                          |                        |                        |
| Días                              | 25                       | 25                     | 33                     |
| Meses                             | 16                       | 16                     | 22                     |
| Características del receptor      |                          |                        |                        |
| PRA positivo                      | 14%                      | 11%                    | 18%                    |
| DSA positivos                     | 68%                      | 81%                    | 55%                    |

|                             |          |     |      |
|-----------------------------|----------|-----|------|
| Transplante previo          | 16%      | 16% | 16%  |
| Transfusión                 | 84%      | 89% | 80%  |
| Hallazgo histológico de C4d | 75%      | 50% | 100% |
| Sobrevida del injerto       |          |     |      |
| Días                        | 28 días  | 33% | 75%  |
| Meses                       | 30 meses | 38% | 8%   |
| Años                        | 3 años   | 33% | 25%  |
| Pérdida del injerto         |          |     |      |
| Días                        | 124 días | 75% | 44%  |
| Meses                       | 8 meses  | 38% | 51%  |
| Años                        | 5 años   | 52% | 68%  |
| Sobrevida del receptor      |          | 60% | 75%  |

DSA: anticuerpos específicos de donante, PRA: panel reactivo de anticuerpos.

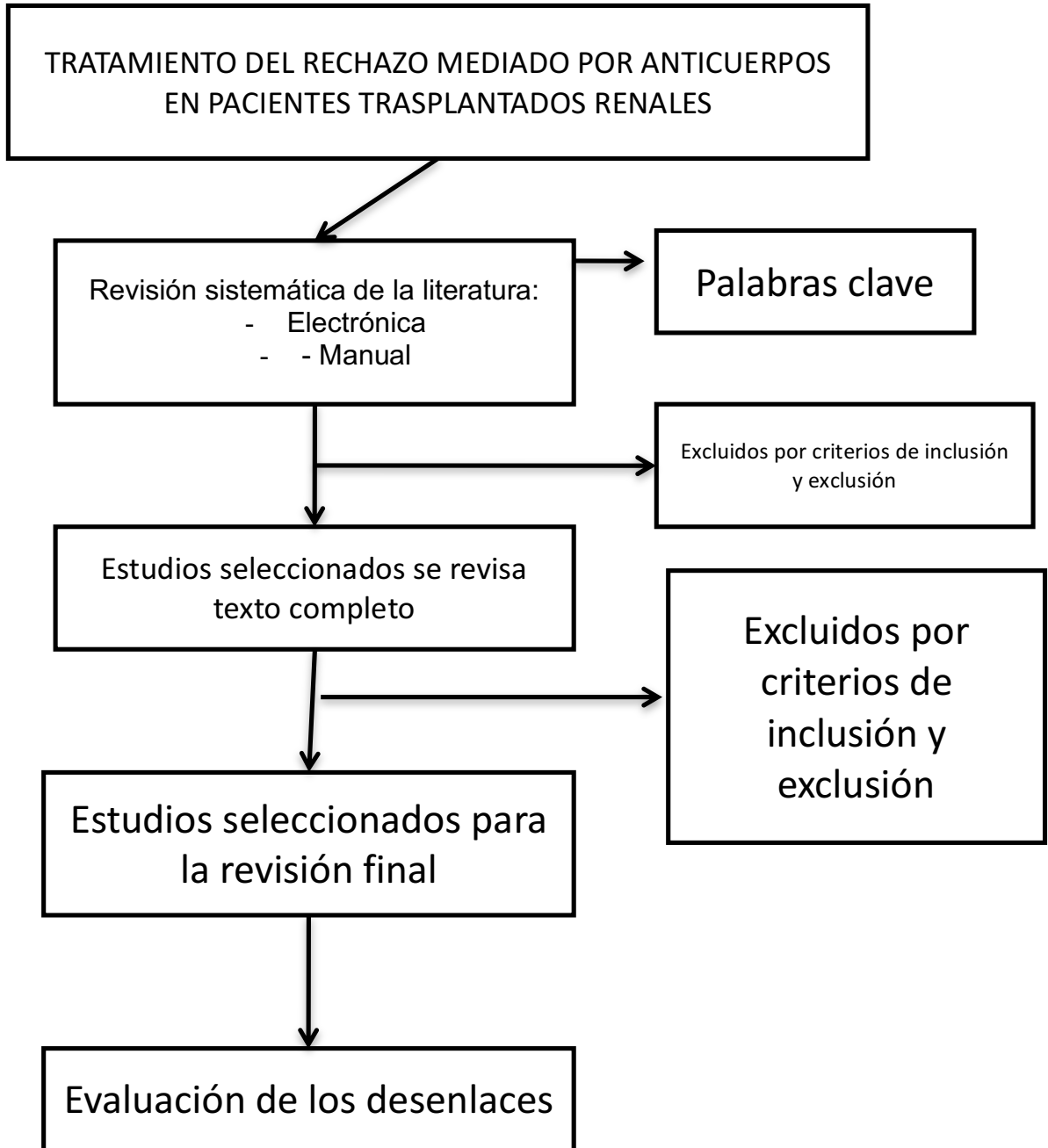
**Tabla 3 Eficacia y seguridad en ensayos clínicos de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal.**

| <b>Variable</b>                                                     | <b>Total<br/>n/N (%)</b> | <b>Brazo 1<br/>(%)</b> | <b>Brazo 2<br/>(%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Intervención                                                        | 222                      | 113 (51%)              | 109 (49%)              |
| PP                                                                  | 6/9 (66%)                | 6                      | 1                      |
| MTP                                                                 | 7/9 (77%)                | 7                      | 7                      |
| ATG                                                                 | 4/9 (44%)                | 4                      | 3                      |
| RTX                                                                 | 2/9 (22%)                | 2                      | 1                      |
| IA                                                                  | 1/9 (11%)                | 1                      | 1                      |
| IVIg                                                                | 2/9 (22%)                | 2                      | 2                      |
| Irradiación                                                         | 2/9 (22%)                | 2                      | 2                      |
| ALG                                                                 | 1/9 (11%)                | 1                      | 1                      |
| Tratamiento inmunosupresor de base                                  |                          |                        |                        |
| GC                                                                  | 6/9 (66%)                |                        |                        |
| AZA                                                                 | 4/9 (44%)                |                        |                        |
| MMF                                                                 | 3/9 (33%)                |                        |                        |
| CsA                                                                 | 2/9 (22%)                |                        |                        |
| Tacrolimus                                                          | 3/9 (33%)                |                        |                        |
| Ácido micofenólico                                                  | 1/9 (11%)                |                        |                        |
| Eficacia (diferencias estadísticamente significativas entre brazos) |                          |                        |                        |
| Cambio en creatinina                                                | 2 (22%)                  |                        |                        |
| Requerimiento de hemodiálisis                                       | 1 (11%)                  |                        |                        |
| Cambios histológicos                                                | 1 (11%)                  |                        |                        |
| Disminución de DSA                                                  | 1 (11%)                  |                        |                        |
| Eventos adversos                                                    |                          |                        |                        |
| Infecciones                                                         | 21                       | 12                     | 9                      |
| CMV                                                                 | 5                        | 5                      | 0                      |
| Bk virus                                                            | 2                        | 2                      | 0                      |
| Nocardia                                                            | 1                        | 1                      | 0                      |
| ITU                                                                 | 10                       | 3                      | 7                      |
| Tracto respiratorio (severas)                                       | 3                        | 3                      | 0                      |
| Sepsis severa                                                       | 3                        | 1                      | 2                      |
| Cardiovascular                                                      | 6                        | 6                      | 0                      |
| Neoplasias                                                          | 1                        | 1                      | 0                      |
| Otros                                                               | 7                        | 2                      | 5                      |
| EAS                                                                 | 40                       | 26                     | 14                     |
| Muerte                                                              | 2                        | 2                      | 0                      |

ALG: globulina anti-linfocitos, ATG: globulina anti-timocito, AZA: azatioprina, CMV: citomegalovirus, CsA: ciclosporina A, CYC: ciclofosfamida, DSA: anticuerpos específicos de donante, EAS: eventos adversos serios, GC: glucocorticoide, IA: inmunoadsorción, ITU: infección del tracto urinario, IVIg: inmunoglobulinas intravenosas, MMF: micofenolato mofetil, MTP: metilprednisolona, PBO: placebo, PP: plasmaféresis, RTX: rituximab.

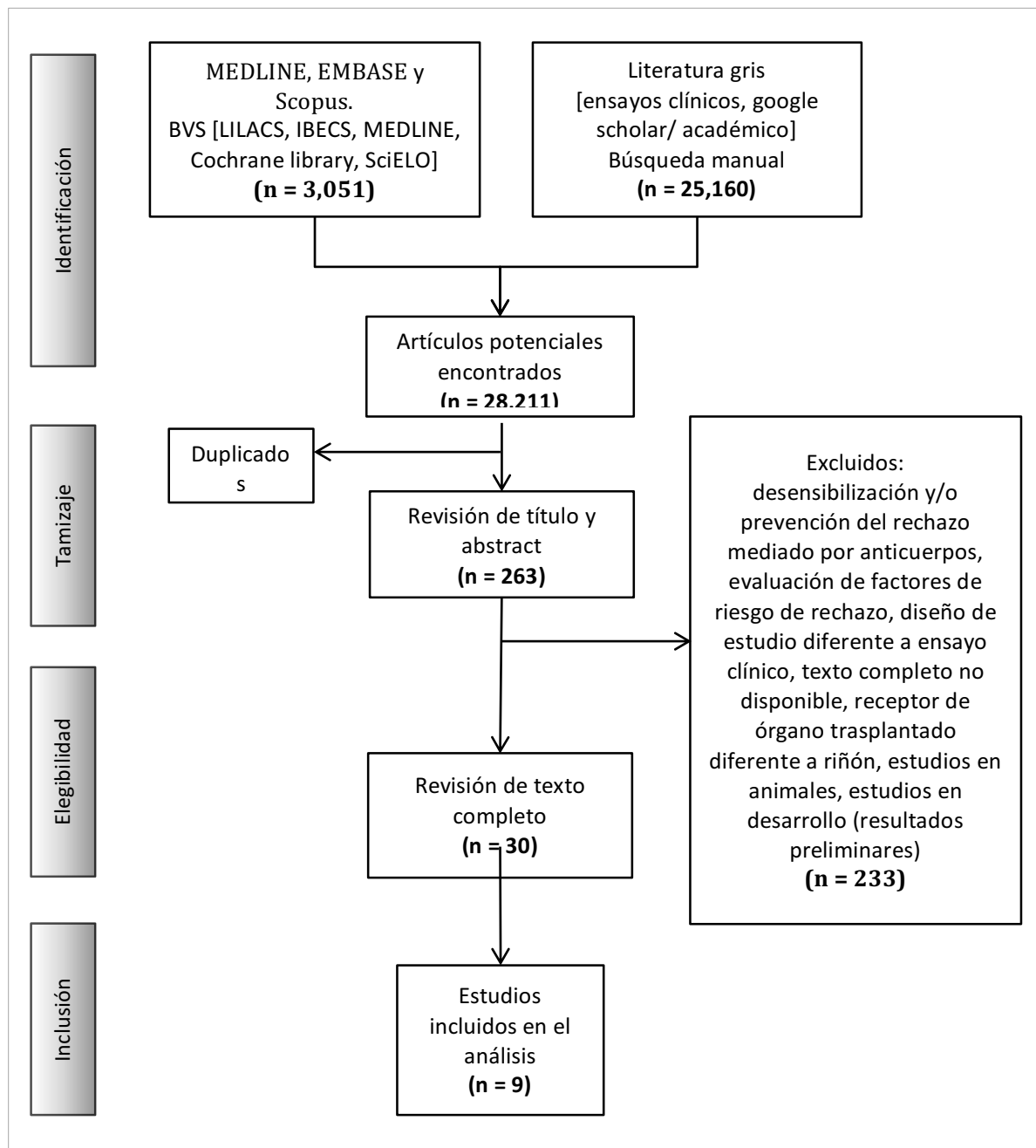
## ILUSTRACIONES

**Ilustración 1** Flujograma de selección de estudios.





**Ilustración 2** Flujograma de revision sistemática de la literatura.



BVS: biblioteca virtual de la salud.

### Ilustración 3 Evaluación de calidad de ensayos clínicos seleccionados de rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal (Cochrane).

|                  |   |   |   |   |   |   |   |                            |
|------------------|---|---|---|---|---|---|---|----------------------------|
| Allen 1983       | + | - | - | - | ? | + | ? | + bajo riesgo de sesgo     |
| Blake 1990*      | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | - alto riesgo de sesgo     |
| Böhmig 2007      | + | - | - | - | + | + | + | ? riesgo incierto de sesgo |
| Bonomoni 1985    | + | - | - | - | + | - | - |                            |
| Kirubakaran 1981 | + | - | - | - | + | - | - |                            |
| Sautenet 2016    | + | + | + | + | + | + | + |                            |
| Soulillou 1983   | + | - | - | - | + | - | - |                            |
| Zarkhin 2008     | + | - | - | - | + | + | + |                            |
| Zhu 2014         | - | - | - | - | + | + | - |                            |

\*No texto completo disponible.

Random sequence generation  
Allocation concealment  
Blinding of participants and personnel  
Blinding of outcome assessment  
Incomplete outcome data  
Selective reporting  
Allocation concealment

## ANEXOS

### Anexo 1 Estrategia de Búsqueda

- MEDLINE, EMBASE y Scopus: renal transplant AND antibody-mediated rejection AND treatment.
- BVS: Trasplante de Riñón / Kidney Transplantation / Transplante de Rim AND Rechazo de Injerto / Graft Rejection / Rejeição de Enxerto AND Resultado del Tratamiento / Treatment Outcome.
- Google Académico: trasplante renal AND rechazo mediado por anticuerpos AND tratamiento.
- Google Scholar: renal transplant AND antibody-mediated rejection AND treatment.
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu): renal transplant AND antibody-mediated rejection.

<https://clinicaltrials.gov/>: renal transplant AND antibody-mediated rejectionSent on: