

Artículos científicos

Proceso de desensibilización ANTI-HLA en receptores de donante vivo HLA Clase II incompatible con anticuerpos donante específico

[ANTI-HLA desensitization process in recipients of living donor HLA Class II incompatible with donor-specific antibodies]

Norman Bustamante¹; Maydelin Pecchio²; Alejandro Vernaza-Kwiers³; Luis Ortiz³; Karen Courville⁴¹Medicina Interna, Nefrología, Hospital Dr. Gustavo N. Collado, Caja de Seguro Social, Chitré, Herrera. ²Medicina Interna, Infectología, Hospital Dr. Gustavo N. Collado, Caja de Seguro Social, Chitré, Herrera. ³Laboratorio Nacional de Trasplantes, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá.**Palabras Claves:** desensibilización, trasplante renal, anticuerpos anti HLA II, recambio plasmático, anticuerpos donantes específicos**Keywords:** desensitization, kidney transplantation, anti-HLA-II antibodies, plasma exchange, donor-specific antibodies.**Correspondencia a:**
Dr. Norman Bustamante**Correo electrónico:**
normanemilio21@hotmail.com**Recibido:** 19 de enero de 2021.
Aceptado: 28 de abril 2021
Publicado: 15 de jun. 2021**Aspectos bioéticos:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito. Este trabajo fue avalado por el Comité institucional de ética de la investigación de la Caja De Seguro Social, lo mismo que su consentimiento informado.

Resumen

El trasplante renal es la opción terapéutica que ofrece la mejor expectativa de vida en los pacientes con enfermedad renal crónica. Muchos pacientes sensibilizados permanecen largo tiempo en lista de espera, aumentando su morbi-mortalidad en diálisis. Objetivos: evaluar el uso de terapia de desensibilización en pacientes con anticuerpos anti HLA Clase II contra su donante vivo relacionado; identificar factores de riesgo temprano de requerimiento de biopsia renal por sospecha de rechazo y evaluar los costos relacionados.

Resultados: Realizamos valoración de terapia de desensibilización a 3 pacientes, con una disminución en los valores de anticuerpos donante específico a menos de 1000 de MFI, (Media de Intensidad de fluorescencia) con un índice de RIS (Escala de intensidad relativa) bajo, por lo que se procedió con el trasplante, sin complicaciones inmediatas y con un seguimiento a 18 meses sin deterioro de función renal. Conclusiones: La desensibilización previa a trasplante renal permite disminuir el título de anticuerpos donantes específicos preformados y llevar a cabo el trasplante renal, con una buena evolución del paciente y del injerto superior a permanecer en diálisis.

Abstract

Renal transplantation is the therapeutic option that offers the best life expectancy in patients with chronic kidney disease. Many sensitized patients remain on the waiting list for a long time, increasing their morbidity-mortality on dialysis. Objectives: to evaluate the use of desensitization therapy in patients with Class II HLA antibodies against their related living donor, identify early risk factors for renal biopsy requirement for suspected rejection, and assess related costs. Results: We perform desensitization therapy assessment to 3 patients, with a decrease in specific donor antibody values to less than 1000 MFI, with a low RIS index, so transplantation was carried out, without immediate complications and with a follow-up to 18 months without impaired renal function. Conclusions: Pre-renal transplant desensitization reduces the titles of preformed specific donor antibodies and performs renal transplantation, with a good evolution of the patient and the graft, superior than remaining on dialysis.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 (ERC5), el trasplante renal ofrece mejor calidad de vida y menor mortalidad en comparación con la diálisis crónica [1].

No todos los pacientes en lista de espera pueden acceder a un trasplante. Algunos pacientes se encuentran sensibilizados, por lo que, en el evento de un trasplante, pudiera producirse una respuesta inmunológica conocida como

rechazo del injerto. Para cuantificar el grado de sensibilización pre trasplante, se realiza la medición de la tasa de anticuerpos, mediante un panel reactivo de anticuerpos (PRA). En algunas series se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes en lista de espera se encuentran sensibilizados o hipersensibilizados con un PRA mayor de 95% [2].

En Panamá, el 67% de los pacientes en la Lista De Espera Nacional no están sensibilizados; un 22 % de los pacientes tienen un grado de sensibilización leve; y un 11% tienen un PRA mayor a 90%, lo que se considera altamente sensibilizado [3].

Al evaluar los posibles donantes vivos relacionados de un paciente, si presentan anticuerpos donantes específico (DSA), no se realiza el trasplante, debido al riesgo de rechazo [4]. La sensibilización contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) ocurre principalmente a través de transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplante de órganos previos. Algunos casos raros de sensibilización pueden ocurrir sin estos eventos, debido a reactividad cruzada contra antígenos virales [5]. Esta sensibilización HLA está asociada a un mayor tiempo en lista de espera, con aumento en la mortalidad durante la espera de un trasplante renal [6].

Los anticuerpos anti-HLA se pueden dividir en dos grupos: anti HLA de clase I (HLA-A, B, C) que se expresan contra antígenos HLA presentes en todas las células nucleadas, y los anticuerpos anti HLA clase II (HLA-DR, DQ, DP) expresados contra antígenos presentes en células presentadoras de antígenos. Los métodos para la determinación de estos anticuerpos han evolucionado con el tiempo, desde métodos poco sensibles, pero muy específicos como citotoxicidad directa (CDC) [7], hasta métodos más sensibles como citometría de flujo [8] y recientemente, métodos en fase sólida con microesferas (LUMINEX), el cual determina de forma cuantitativa los anticuerpos circulantes, reportándolos como intensidad media de fluorescencia (MFI: mean fluorescence intensity) [9]. El punto de corte de positividad puede variar entre laboratorios, pero generalmente es entre 500 – 1000 MFI para considerar un anticuerpo, y entre 3000 a 5000 para considerarlo como de alto riesgo inmunológico. [10]

La desensibilización involucra terapias que puedan disminuir el número de anticuerpos anti HLA preformados clase I y clase II directamente contra el posible donante y tener luego una prueba cruzada negativa. Para lograrlo se han empleado diversos métodos de desensibilización, como lo son el recambio plasmático, inmunoglobulinas, agentes depletores de linfocitos B (Rituximab®, anti CD20), que pretenden eliminar los anticuerpos presentes y evitar la formación de otros nuevos. [4]

Los esquemas de desensibilización más aceptados actualmente son: dosis altas de inmunoglobulinas con o sin Rituximab® y recambio plasmático con dosis bajas de inmunoglobulinas con o sin Rituximab®. Ambos esquemas requieren inicio temprano de terapia inmunosupresora se-

manas antes del trasplante renal (11-13). Recientemente en pacientes con anticuerpos DSA positivos y prueba cruzada negativa por citotoxicidad directa y/o citometría de flujo, se han empleado esquemas libres de inmunoglobulinas con resultados similares en cuanto a supervivencia del paciente e injerto y bajas tasas de rechazo agudo en comparación a recambio plasmático con dosis bajas de inmunoglobulinas y Rituximab® [14].

Luego de realizar el trasplante, si se presenta elevación de creatinina que no pueda explicarse por otra causa, se realiza control histológico mediante biopsia renal y determinación de anticuerpos por DSA [4].

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el uso de terapia de desensibilización en 3 pacientes con anticuerpos anti HLA Clase II contra su donante vivo relacionado, valorar y medir la terapia previo al trasplante, identificar factores de riesgo temprano de requerimiento de biopsia renal por sospecha de rechazo y evaluar los costos relacionados al tratamiento.

MATERIALES Y METODOS

1-Tipificación HLA y determinación de anticuerpo donante específicos

En Panamá, los análisis y determinaciones de HLA y anticuerpos de receptores y donantes se realizan en el Laboratorio Nacional de Trasplantes del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo A. Madrid. Se realiza la tipificación HLA al receptor y donante vivo, a través del método de extracción del ADN genómico de sangre periférica (Reactivo DNA Mini kits de Qiagen, Alemania) [15]. Se determina presencia de alelos Clase I (HLA-A* - B* - C*) y Clase II (DR*, DQ*, DP*) mediante la técnica PCR-SSO de Tepnel Lifecodes (HLA SSO Typing kit; Georgia, E.U.) [16,17]. Posteriormente se determina el grado de sensibilización HLA clase I y II mediante el uso del panel comercial de microesferas cubiertas con moléculas HLA purificadas (LIFECODES Life DeLuxe LMX, Longwood Diagnostica, Inglaterra) (18-20). Para determinar la especificidad del antígeno sensibilizante se usa el reactivo LIFECODES LSA Class I, II (Luminex Screening Assay to the Qualitative Detection of IgG antibodies to HLA Class I, II molecules) [21].

Los antígenos HLA tienen regiones específicas constituidas por secuencias de péptidos, en donde se unen los anticuerpos. Se conoce que algunos tienen función estructural, pero otros tienen diferentes grados de inmunogenicidad. Según su conformación, los epítopos pueden ser lineales (triplets), o conformacionales (eplets) [22].

En nuestro centro podemos identificar los grupos de "eplets" y determinar qué otros alelos del donante comparten esta configuración de los grupos funcionales del anticuerpo del receptor, mediante una prueba por Luminex Screening Assay (LSA) para Clase I (HLA-A*, -B*,

-C*), y Clase II (DRB1*, DQB1*, DQA1*, DPB1*, DPA1*, B3*, B4*, B5*) y monitorizar el grado de disminución con la terapia de desensibilización.

2-Terapia de desensibilización

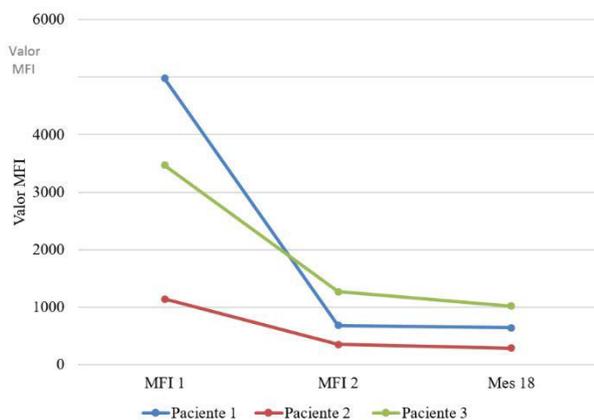
La terapia consiste en seis sesiones de recambio plasmáticos terapéuticos con reemplazo de solución albúmina al 5%, con anticoagulación con heparina, con una duración de 3 a 5 horas, realizados cada 48 horas. Esta terapia utiliza una técnica de filtración transmembrana de alta permeabilidad. Debido a que estos pacientes deben realizar terapia de reemplazo renal, se realiza de manera intercalada con la terapia de Hemodiafiltración Venovenosa Continua (HDFVVC) con una duración de 4 horas. Ambas terapias se realizan con el equipo para depuración extracorpóreo MultiFiltrate® (Fresenius Medical Care). En caso de presentar complicaciones, como alteración de perfil de coagulación o datos de sangrado, se hace recambio con plasma fresco congelado.

Luego de la 6ta sesión de recambio plasmático se coloca Rituximab® 1 g IV dosis única. El tiempo transcurrido desde finalizar la desensibilización hasta realizar el trasplante no debe ser mayor a 7 días. El tratamiento inmunosupresor en estos casos consiste en Micofenolato Mofetil® 2 g/día y Tacrolimus® a dosis de 0.01 mg/kg/día, 48 horas previo al trasplante; Basiliximab® 20 mg IV día 1 y al día 4 posterior a trasplante renal y Metilprednisolona 500 mg IV cada día por 3 días iniciando el día del trasplante.

3-Valoración de la terapia de desensibilización

La presencia de los anticuerpos DSA se cuantifican al inicio de la desensibilización mediante la técnica de LUMINEX y se toma la primera medida (MFI 1); al finalizar la 3era sesión se realiza una segunda medición (MFI 2); y al

Figura 1. Medición de Anticuerpos Donante Específicos durante la Terapia de Desensibilización



MFI 1 Inicio de Terapia Desensibilización, Día 1; MFI 2 Tercera Sesión de Terapia, Día 6; MFI 3 control 18 meses después.

final de la 6ta sesión se la realiza la última medición (MFI 3). Si al finalizar la terapia, los valores de MFI son menores a 1000, se puede proceder con la administración del Rituximab y el paciente puede continuar con el trasplante [10] (Figura 1). Nuestros pacientes luego de completar la terapia, fueron trasladados al Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo A. Madrid, nuestro centro nacional de Trasplante Renal.

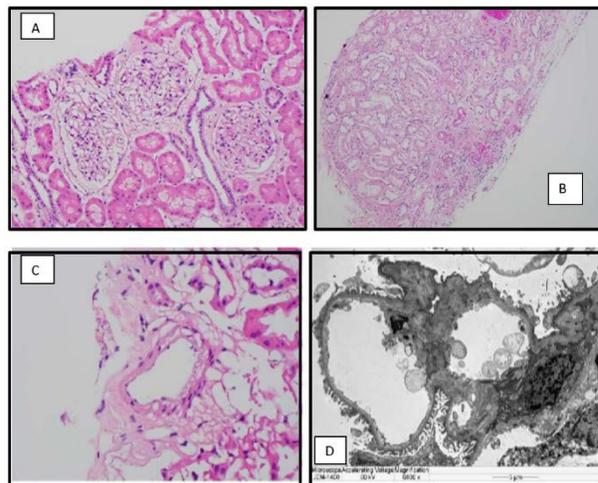
RESULTADOS

Caso 1

Paciente masculino de 30 años, con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria desde los 12 años, con progresión de la enfermedad renal crónica hasta iniciar diálisis peritoneal a los 25 años. Estuvo 18 meses en diálisis peritoneal y pasó a hemodiálisis por datos de falla de ultrafiltración con hipertensión arterial severa. No recibió transfusiones sanguíneas.

Estuvo en lista de espera nacional para donante fallecido por 12 meses. En el abordaje pre-trasplante renal donante vivo, presenta un PRA Clase II de 57%, con anticuerpos DSA positivos con un MFI 4977 contra su donante

Figura 2. Descripción histopatológica de la biopsia renal del paciente 1.



Microscopía de luz con 20 glomérulos sin hallazgos patológicos, no doble contorno, no semilunas, ni trombos o áreas de necrosis (Figura 2a). Atrofia tubular y fibrosis intersticial menor de 5% con edema intersticial difuso (Figura 2b). Las arteriolas muestran vacuolización focal (Figura 2c). No evidencia de depósitos C4d en microscopía de inmunofluorescencia en capilares peritubulares, con adecuados controles. En la microscopía electrónica se observa duplicación temprana de la pared capilar focal con áreas de engrosamiento subendotelial segmentario, sin engrosamiento de la membrana basal glomerular; fusión segmentaria de procesos de podocitos (menos 15%) y transformación microvellosa, sin cambios en capilares tubulares ni pericapilares. No laminación de la membrana basal (Figura 2d).

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes y datos de los donantes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	30	29	33
Sexo	M	F	M
Causa ERC	GEFS	Nefritis lúpica	Desconocida
Índice de masa corporal (Kg/m ²) IMC	24.2	20.4	24.6
Terapia de diálisis	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	Hemodiálisis
Tiempo en lista de espera (meses)	12	24	46
Evento sensibilizador	Desconocido	Embarazo	Trasplante previo
Nº Incompatibilidades HLA Donante Vivo	3	3	4
Grupo sanguíneo	A+	O -	O +
PRA* (%)	57% Clase II	22% Clase II	90% Clase II
Anticuerpo DSA	DRB1*01:01	DRB1*15:03	DRB1*04:05
MFI** basal	4977	1139	3468
Datos del donante			
• Edad (años)	60	55	31
• Sexo	M	M	M
• Parentesco	Padre	Padre	Hermano
• Comorbilidad	No	No	No
• IMC (Kg/m ²):	25.3	32.4	23.9

ERC: Enfermedad renal Crónica, GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, M: masculino, F: Femenina, PRA: Panel Reactivo de Anticuerpos, MFI: Mean Fluorescence Intensity, DSA Donor Specific Antibodies (anticuerpo donante específico)

(padre), masculino de 60 años, con 3 desigualdades HLA. (Tabla 1)

Se realizó terapia de desensibilización sin complicaciones inmediatas. Debido a la persistencia de valores de creatininas sérica alrededor de 1.6 mg/dl durante el primer mes post trasplante, se realizó biopsia renal. No se encontraron hallazgos de rechazo agudo humoral ni celular en la evaluación histopatológica de la biopsia. (Figura 2). Se realizó una nueva cuantificación de DSA, obteniendo un MFI en valor de 4426, similares al valor pre-trasplante.

A los 18 meses posterior al trasplante renal la creatinina se mantiene en 1.9 mg/dl, con un filtrado glomerular de 46 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI) y su donante mantiene valores de creatinina en 1.8 mg/d (Figura 3).

Caso 2

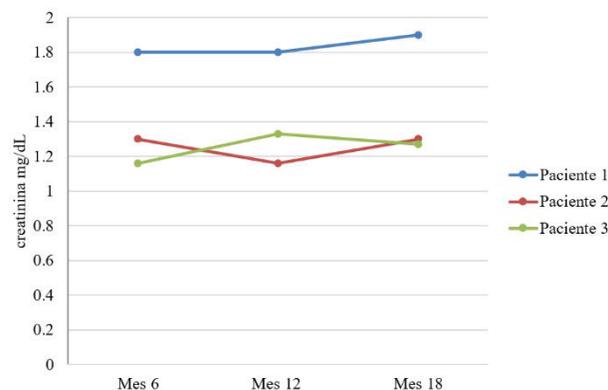
Paciente femenina de 29 años con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis peritoneal secundaria a nefritis lúpica. Inició tratamiento de hemodiálisis en 2015 y luego pasa a diálisis peritoneal debido a complicaciones asociadas a acceso vascular.

Antecedentes importantes, un embarazo a los 22 años, sin complicaciones, previo al inicio de la enfermedad. Estuvo en lista de espera para donante fallecido por 24 meses. Sus exámenes pre trasplante renal muestran un

PRA Clase II de 22%, con anticuerpos DSA positivos en clase II en valores de MFI 1139, contra su donante (padre) masculino de 55 años, con 3 desigualdades HLA (Tabla 1).

Se realiza terapia de desensibilización sin complicaciones. Resultados de la función renal durante el seguimiento post trasplante, con valores de creatinina sérica estables (Figura 3). No requirió biopsia renal de seguimiento.

Figura 3. Seguimiento de función renal post trasplante en pacientes desensibilizados con donante vivo HLA Clase II incompatible.



Caso 3

Paciente masculino de 33 años con enfermedad renal crónica de causa desconocida, el cual recibió un primer trasplante renal donante vivo (madre) en el 2007. Presentó estenosis progresiva del uréter, que requirió reimplante. En el 2015 reinició tratamiento de hemodiálisis por pérdida progresiva de función renal del injerto. Se mantuvo en lista de espera para donante fallecido por 46 meses, con un PRA Clase II de 90%.

Con un nuevo donante vivo, se realizaron mediciones para anticuerpos DSA positivos en clase II con valores de MFI 3468, contra su donante (hermano), masculino de 31 años y con 3 desigualdades HLA (Tabla 1).

Se realizó desensibilización sin complicaciones inmediatas. Durante el seguimiento mantiene función renal estable (Figura 3). No requirió biopsia de seguimiento.

DISCUSIÓN

El trasplante renal es la alternativa terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica, que, comparado con hemodiálisis o diálisis peritoneal, ofrece una mejor calidad de vida y menor mortalidad [1]. Sin embargo, los pacientes sensibilizados (PRA > 80%) presentan baja tasa de trasplante anual, en algunos reportes, con menos de 6.5% anual, lo cual aumenta el tiempo en lista de espera y con ello la mortalidad [6].

Las opciones terapéuticas para un paciente sensibilizado con un donante vivo son la terapia de desensibilización, donación cruzada o lista de espera especial para donante fallecidos [23]. En Panamá existe una única Lista de Espera Nacional para trasplante renal, pero que solo ofrece trasplante con donante vivo relacionado o donante fallecido por muerte cerebral [24].

La terapia de desensibilización ofrece la posibilidad de realizar un trasplante renal de donante vivo relacionado a pacientes que permanecen sin opción de trasplante en la lista de espera de donante fallecido por altos valores de PRA, o que tienen un donante vivo relacionado con anticuerpos HLA clase II, mejorando el pronóstico frente a los que permanecen en diálisis [25].

Los estudios con trasplante de donantes vivos y terapia de desensibilización presentan una supervivencia del 80.6%

a 8 años, comparados con una supervivencia de 49.1% en el grupo que permanecen la lista de espera por un trasplante HLA compatible y de un 30.5% en el grupo que continúa en diálisis (26-28).

Dentro de los factores que influyen en los resultados a largo plazo en la supervivencia de un trasplante renal se encuentran la especificidad anti – HLA. Durante el primer año, la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos es más frecuente por anticuerpos contra HLA Clase I (38%) que por anticuerpos contra HLA clase II (15%) [29]. La supervivencia de los injertos se ha asociado a daño renal crónico, entre un 30% a 40% de pérdidas del injerto a 5 años [30,31] y riesgo de rechazo agudo con reportes de tasas variables dependiendo de la heterogeneidad de parámetros utilizados para determinar la prueba cruzada utilizada, entre un 17% hasta un 60% a 5 años. [4,31].

No todos los pacientes a los que se les realiza Terapia de Desensibilización pueden continuar con un Trasplante Renal con un riesgo bajo de rechazo.

Algunos estudios han mostrado una asociación con la incompatibilidad de epítomos y la aparición de anticuerpos donantes específicos de novo, rechazo agudo e incluso daño crónico al injerto con desarrollo de glomerulopatía de trasplante, por lo que la búsqueda de epítomos en pacientes sensibilizados puede ser utilizado para evaluar la mejoría de la alocaación de órganos pre trasplante, tanto como la evaluación más específica de los anticuerpos en el rechazo. [32]

Tabla 2. Escala Relativa de Intensidad.

DSA	Puntaje RIS para cada anticuerpo
No DSA	0 puntos
MFI < 5000 DSA débil	2 puntos
MFI 5000 – 10,000 DSA moderado	5 puntos
MFI > 10,000 DSA fuerte	10 puntos

DSA: anticuerpos donante específicos; RIS: Relative Intensity Scale; MFI: Intensidad de Fluorescencia Media

Tabla 3. Evaluación de riesgo post terapia de desensibilización según presencia de Anticuerpos DSA y escala de RIS.

DSA LUMINEX MFI Basal	DSA LUMINEX	MFI Final	Presencia de nivel de Anticuerpos	RIS (puntos)
Paciente 1	4977	642	débil	2
Paciente 2	1139	288	débil	2
Paciente 3	3468	1019	débil	2

DSA LUMINEX: débil (<5000 MFI), moderado (5000 – 10000 MFI), fuerte (> 10000 MFI); MFI: Intensidad de Fluorescencia Media

Además del tipo de anticuerpo HLA presente, un factor que se debe tomar en cuenta es la cantidad de anticuerpos DSA medidos por LUMINEX a la mitad y al finalizar la terapia de desensibilización. La valoración del MFI es una medida semicuantitativa, y si bien altas concentraciones de un anticuerpo pueden demostrar un alto valor de MFI, es una medida para evaluar el riesgo inmunológico, pero no es una estimación real del anticuerpo. Se asigna para cada anticuerpo DSA presente una categoría, otorgando un nivel débil (<5000 MFI), moderado (5000 – 10000 MFI) y fuerte (> 10000 MFI) dependiendo de la intensidad. El riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos se presenta con MFI con valores mayores 1000 en la mayoría de las series, pero hay autores que describen su punto de corte con un MFI mayor de 3000 [33].

Para cuantificar la intensidad de los DSA medidos por MFI para cada anticuerpo, se utiliza una escala conocida como RIS reportada por Jordan y col. [34], en donde se califica a cada anticuerpo y si el puntaje total es mayor de 17 presentan un riesgo alto de rechazo mediado por anticuerpos (91%) y de baja respuesta la desensibilización, por lo cual no se recomendaría continuar con el trasplante. (Tabla 2)

Figura 4. Seguimiento de Función Renal mediante Tasa de Filtración Glomerular.

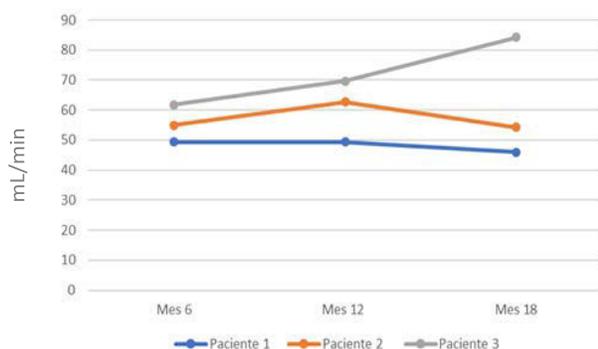


Tabla 4. Comparación de costos de las Terapias de Reemplazo Renal. Caja de Seguro Social. Panamá 2020.

Tipos de Terapias	Costo 1er año
Hemodiálisis*	\$35,568.44
Diálisis Peritoneal	\$29,870.52
Trasplante Renal	\$59,779.71
Trasplante Renal con Terapia Desensibilización	\$70,731.79
Costo de la Terapia de Desensibilización \$10,952.08	

Nuestros pacientes presentaban anticuerpos DSA Clase II, con un valor de DSA medidos por LUMINEX con intensidad débil, escala de RIS 2 puntos (débil). En todos los casos la desensibilización fue efectiva para disminuir el MFI a menos de 1000 a la tercera sesión (Tabla 3), por lo que basado en la experiencia de otras series, se puede continuar con el trasplante.

En el caso del paciente 1, debido a la persistencia del valor de creatinina sérica ligeramente elevado, se realizó una nueva determinación de MFI a los 2 meses post trasplante, encontrando los valores similares al basal. Se sabe que en algunos pacientes se consigue una reducción de los títulos de anticuerpos, pero los anticuerpos vuelven a aparecer con el tiempo, y hasta en un 30% simplemente no se logra disminuir [35].

En centros donde no existe seguimientos protocolizados por biopsia, la individualización de las biopsias pueden ayudar en la toma de decisión de tratamiento anti rechazo o seguimiento [36], por lo que a este paciente se le realizó biopsia post trasplante. No se encontraron depósitos de C4d en el endotelio capilar; tampoco se evidenció engrosamiento, duplicación o multilaminación de la membrana basal del glomérulo o de los capilares peritubulares. En este caso, los eplets de este paciente pudieran no cumplir una función de inmunogenicidad temprana relacionado con riesgo de rechazo agudo, y basándonos en su puntaje en la escala de RIS de Jordan y cols. [34] previo al trasplante, se decidió no modificar la terapia de inmunosupresión. Los 3 pacientes mantienen (Figura 4) buena función renal al seguimiento a los 18 meses.

Existe el riesgo de un incremento de infecciones asociadas a una mayor inmunosupresión pre trasplante al utilizar la terapia de desensibilización, como infecciones de tipo respiratorio o urinario [37]. En nuestros pacientes no se presentaron complicaciones inmediatas de tipo infeccioso, peri trasplante ni durante el seguimiento. Nuestro protocolo incluye el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada 48 horas) como profilaxis para infecciones bacterianas y valganciclovir oral por 3 meses para profilaxis por citomegalovirus luego del trasplante renal.

Al comparar los costos anuales de las diferentes terapias de reemplazo renal en Panamá, la terapia de hemodiálisis tiene un costo aproximado de \$35,568.44 y la diálisis peritoneal de \$29,870.00 [38]. El costo de realizar la terapia de desensibilización adiciona un 15% extra al costo del trasplante renal donante vivo en el costo del primer año (Tabla 4). Al analizar estos costos, luego del primer año, existe un ahorro en el paciente trasplantado vs mantenerlo en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Resultados similares fueron encontrados por Jordan y col., donde se calcula que un paciente trasplantado renal funcional, significa un ahorro de aproximadamente 300,000 dólares en 5 años al sistema de salud [39].

La limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. En nuestro país se realizan en promedio unos 40 trasplantes renales al año. El seguimiento a los 18 meses

ha sido aceptable y estos pacientes pudieron trasplantarse en vez de continuar en la lista de espera.

CONCLUSIONES

La terapia de desensibilización contra anticuerpos anti HLA Clase II es una estrategia terapéutica que puede ponerse en práctica en programas donde no se pueda realizar trasplantes con donantes cruzados.

Al escoger los pacientes, es importante valorar el riesgo del paciente y la efectividad de la terapia previa al trasplante, mediante la medición de anticuerpos. La cuantificación por MFI junto al índice de RIS son dos herramientas objetivas para apoyar la decisión de continuar o no con el trasplante renal. Debido a que nuestro centro no tiene biopsias protocolizadas, es importante poder realizarla si se tiene la sospecha clínica de rechazo.

Un paciente que se pueda trasplantar significa un ahorro de vida y de economía, ya que mantener a los pacientes por muchos años sin oportunidad de trasplante, produce un aumento en los costos económicos de los programas de diálisis.

Los resultados a corto y mediano plazo han demostrado que la terapia de desensibilización con una adecuada evaluación, puede ser una terapia segura y costo efectivo.

Agradecimientos

A nuestro gran equipo de Licenciadas/os en Enfermería de Nefrología del Hospital Dr. Gustavo N. Collado de Chitré.

REFERENCIAS

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New Eng J Med.* 1999; 341 [23], 1725-1730.
- [2] Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martín C, Matesanz R; working group PATHI. Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain Based on Virtual Crossmatch: Initial Results. *Transplant Proc.* 2016 Nov; 48 [9]:2871-2875
- [3] Vernaza A. Estadísticas Trimestrales. Laboratorio Nacional de Trasplante, Caja de Seguro Social. Panamá. 2019. www.css.gob.pa.
- [4] Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 [4]: 922-936.
- [5] Keith DS, Vranic GM. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 [4]: 684-693.
- [6] Hart A, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018; 18: 18-113.
- [7] Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969; 280 [14]: 735-739.
- [8] Garovoy MR, Rheinschmidt MA, Bigos M, Perkins H, Colombe B, Feduska N. Flow cytometry analysis: a high technology cross-match technique facilitating transplantation. *Transplant Proc.* 1983; 15: 1939-1945.
- [9] Gebel HM, Bray RA. HLA antibody detection with solid phase assays: great expectations or expectations too great? *Am J Transplant.* 2014; 14 [9]: 1964-1975.
- [10] Malvezzi P, Jouve T, Noble J, Rostaing L. Desensitization in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2018 Aug; 16 [4]:367-375.
- [11] Sanoff SL, Balogun RA, Lobo PL. The role of therapeutic apheresis in high immunologic risk renal transplantation: a review of current trends. *Semin Dial.* 2012; 25 [2]:193-200.
- [12] Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoe S. A comparison of plasmapheresis versus high dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant.* 2006; 6 [2], 346-351.
- [13] Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Eng J Med.* 2008; 359 [3], 242-251.
- [14] Okada D, Okumi M, Kakuta Y et al. Outcome of the risk stratified desensitization protocol in donor specific antibody positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transpl Int.* 2018; 31 [9]: 1008-1017.
- [15] Qiagen. Manual Del kit QIAamp® DSP DNA FFPE Tissue. Alemania, 2017. p 1-28. www.qiagen.com
- [16] Bodmer WF. The HLA system: introduction. *Br Med Bull.* 1978 Sep; 34 [3]:213-6.
- [17] Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med.* 2000 Sep 7; 343 [10]:702-9.
- [18] Gibney EM, Cagle LR, Freed B. Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep; 21 [9]:2625-9.
- [19] Eng HS, Bennett G, Tsiopelas E et al. Anti-HLA donor-specific antibodies detected in positive B-cell crossmatches by Luminex predicts late graft loss. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8 [11]:2335-42.
- [20] Aubert V, Venetz JP, Pantaleo G, Pascual M. Low levels of human leukocyte antigen donor-specific antibodies detected by solid phase assay before transplantation are frequently clinically irrelevant. *Hum Immunol.* 2009 Aug; 70 [8]:580-3.
- [21] McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2000 Feb 15; 69 [3]:319-26.

22 Molina J, Navas A, Agüera ML, Rodríguez-Benot A.

- Avances en inmunología del trasplante renal. *Nefro-Plus* 2018;10 [2]:11-19.
- [23] Keith DS, Vranic GM. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. *Clin J Am Soc Nephrol*; 206 11 [4]: 684-693.
- [24] Ministerio de La Presidencia. Gaceta Oficial Digiatl. Ley 3 de 8 de febrero de 2010 General de Trasplantes de Componentes Anatómicos. Asamblea Nacional de Panamá. Gaceta Oficial: 26468-b. https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/26468_B/Gaceta-No_26468b_20100210.pdf.
- [25] Orandi BJ, Luo X, Massie AB et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med*. 2016; 374 [10]: 940-950.
- [26] Montgomery RA, Lonze BE, King KE et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011; 365 [4]: 318-326.
- [27] Yang CY, Lee CY, Yeh CC, Tsai MK. Renal transplantation across the donor-specific antibody barrier: Graft outcome and cancer risk after desensitization therapy. *J Formos Med Assoc* 2016; 115 [6]: 426-433.
- [28] De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Blasco M et al. Desensitization before living donor kidney transplantation in highly HLA-sensitized patients: a single-center study. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47 [8]:2332-5.
- [29] Bentall A, Cornell LD, Gloor JM et al. Five year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant* 2013 Jan; 13 [1]:76-85.
- [30] Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant* 2014 Apr;28 [4]:494-507.
- [31] Riella LV, Safa K, Yagan J et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation* 2014 Jun 27; 97 [12]:1247-52.
- [32] Lim WH, Wong G, Heidt S, Claas FHJ. Novels aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2018; 93:314-24.
- [33] Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug; 21 [8]:1398-406.
- [34] Jordan SC, Vo AA. Desensitization offers hope to highly HLA-sensitized patients for a longer life expectancy after incompatible kidney transplant. *Am. J. Kidney Dis*, 59 [6], 758-760.
- [35] Fernandez C, Calvo M, Leite N et al. Kidney transplantation from HLA-incompatible live donors: efficiency and outcome of 32 patients after desensitisation. *Nefrologia*. 2017; 37:638-45.
- [36] Mehra NK, Baranwal AK. Clinical and immunological relevance of antibodies in solid organ transplantation. *Int J Immunogenet*. 2016;43:351-68.
- [37] Vo AA, Petrozzino J, Yeung K et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation*. 2013; 95 [6]: 852-858.
- [38] Moreno-Velásquez I, Tribaldos-Causadias M, Valdés R et al. End-stage renal disease-financial costs and years of life lost in Panama: a cost-analysis study. *BMJ Open*. 2019 May 27; 9 [5]:e027229.
- [39] Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant*. 2003 Jun; 3 [6]:653-64.