

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL DE PACIENTES CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO COMPARADO CON PACIENTES SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL RECHAZO”

Autor: Sara Elena Chávez Guzmán

**Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Medicina General**

**Nombre del asesor:
Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.



ESCUELA DE MEDICINA

**“Función del injerto renal de pacientes
con Rechazo Agudo Mediado por
Anticuerpos y respuesta inmediata al
tratamiento comparado con pacientes sin
respuesta al tratamiento del rechazo”.**

T E S I S

Para obtener el título de:

LICENCIADO EN MEDICINA GENERAL

Presenta:

SARA ELENA CHÁVEZ GUZMÁN

Asesor:

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

Autorización de Tesis

Dr. Raúl Leal Cantú

Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dra. María Patricia Martínez Medina

Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez

Jefe del Servicio de Nefrología y tutor de tesis

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla

Tutor de tesis

MPSS. Sara Elena Chávez Guzmán

Sustentante

Agradecimientos

Al Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, por la exigencia y excelencia académica, que me ha permitido tener crecimiento humano y profesional invaluable.

A todo el personal de la UVAQ, por sembrar en mí los valores de Don Vasco de Quiroga, por siempre recibirme con los brazos abiertos y ser mi segunda casa por cuatro años.

A mi asesor, el Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez, por su disposición para la enseñanza, por su perseverancia, ciencia y alta actitud de servicio. Su apoyo incondicional ha sido fundamental para el desarrollo del presente trabajo.

A mi maestra, la Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla, quien desde la universidad ha contribuido en mi formación profesional, gracias a sus enseñanzas he podido conseguir estos logros académicos y personales.

A mis compañeros y amigos, por la plenitud de compartir los desafíos de la vida.

A los pacientes, quienes son el eje de mi profesión.

Dedicatoria

A mis papás, Margarita Guzmán Pérez y Jaime Chávez Torres, pilares en mi formación como persona, mis ejemplos de vida y de cómo afrontar los obstáculos de la vida. Soy todo lo que soy gracias a ustedes. No bastarían todas las palabras para manifestarles mi eterno agradecimiento.

A mi hermana, Margarita Chávez Guzmán, por su alegría, disposición, comprensión y ser mi mano derecha en toda mi formación tanto académica como personal.

A Ingrid, gracias por su infinita paciencia y por ser mi apoyo incondicional.

Índice de Contenidos

<i>Autorización de Tesis</i>	1
<i>Agradecimientos</i>	2
<i>Dedicatoria</i>	3
<i>Índice de Contenidos</i>	4
<i>Índice de Tablas</i>	6
<i>Índice de Figuras</i>	7
<i>Abreviaturas</i>	8
<i>Resumen</i>	9
<i>Abstract</i>	10
<i>Marco Teórico</i>	11
Historia del Trasplante Renal.	11
El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), Tipos e Importancia en el Trasplante de Órganos Alogénicos.	13
Principales Métodos de Tipificación de HLA.	14
Anticuerpos Anti-HLA: Identificación, Caracterización, Desarrollo y Relevancia Clínica.	15
Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) o Rechazo Agudo Humoral (RAH).	17
Epidemiología del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	21
Fisiopatología del Rechazo Mediado por Anticuerpos.	23
Diagnóstico del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	25
Tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	32
Pronóstico del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	35
<i>Antecedentes</i>	36
<i>Planteamiento del Problema</i>	37
<i>Justificación</i>	39
<i>Pregunta de Investigación</i>	41
<i>Objetivos</i>	41
General:	41
Específicos:	41

Hipótesis	42
Hipótesis Nula:.....	42
Hipótesis Alterna:	42
Material y Métodos	42
Tipo y Clasificación del Estudio.....	42
Universo.	42
Muestra.....	43
Criterios de Inclusión.....	43
Criterios de Exclusión.....	43
Criterios de Eliminación.....	43
Definición de Variables y Unidades de Medida.	44
Definiciones Operacionales.	48
Selección de las Fuentes, Métodos, Técnicas y Procedimientos de Recolección de la Información.....	50
Procedimientos.....	51
Definición del Plan de Procesamiento y Presentación de la Información.	51
Aspectos Éticos	53
Resultados	55
Discusión	67
Propuesta De Investigación	71
Conclusiones.....	72
Referencias Bibliográficas	73
Anexos	77
1. Hoja de Recolección de Datos:	77
2. Aprobación Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”:	78
3. Enmienda Autorizada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”:.....	79
4. Aprobación Comité de Investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Vasco de Quiroga:	80
5. Aprobación Comité de Bioética de la Escuela de Medicina de la Universidad Vasco de Quiroga:	81
6. Aprobación de Resultados Finales por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”:.....	82

Índice de Tablas

Tabla 1: Clasificación de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos según Banff 2017.....	Página 29.
Tabla 2: Gradación de las principales lesiones histológicas asociadas al Rechazo Mediado por Anticuerpos	Página 30.
Tabla 3: Criterios cuantitativos para capilaritis peritubular (“ptc”)	Página 31.
Tabla 4: Criterios cuantitativos para arteritis intimal (“v”)	Página 31.
Tabla 5: Gradación (“scoring”) de la tinción para C4d (% de la biopsia o 5 campos de gran aumento)	Página 32.
Tabla 6: Mecanismos fisiopatológicos de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del Rechazo Mediado por Anticuerpos	Página 34.
Tabla 7: Características basales de la población de estudio	Página 59.
Tabla 8: Función renal postrasplante y posterior al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos	Página 61.
Tabla 9: Tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos	Página 63.
Tabla 10: Desenlaces de los grupos	Página 64.
Tabla 11: Características histopatológicas	Página 64.

Índice de Figuras

Figura 1: Algoritmo del estudio Página 57.

Figura 2: Evaluación de la función renal: creatininaPágina 62.

Figura 3: Evaluación de la función renal: Tasa de Filtrado Glomerular ...Página 63.

Abreviaturas

ADCC: Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos.
CDC: Citotoxicidad Dependiente del Complemento.
CF: Citometría de Flujo.
CPT: Capilar peritubular.
DSA: Donor Specific Antibodies.
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.
ERC: Enfermedad Renal Crónica.
HLA: Human Leucocyte Antigen.
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.
INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
INF- γ : Interferón gamma.
IRA: Insuficiencia Renal Aguda.
MAC: Complejo de Ataque a la Membrana.
MHC: Major Histocompatibility Complex.
NK: Natural Killer.
PCR-SSO: Polymerase Chain Reaction Sequence-Specific Oligonucleotide.
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.
PMN: Polimorfonucleares.
RAH: Rechazo Agudo Humoral.
RAMA: Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.
SAB: Single Antigen Bead.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.
TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

Resumen

Introducción: El Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) tiene una incidencia del 10% de los casos de rechazo agudo. Deteriora el pronóstico del injerto renal significativamente, representa del 27 al 40% de los casos de pérdida del injerto.

Objetivo: Comparar la función del injerto renal de pacientes con RAMA y respuesta inmediata al tratamiento versus la función del injerto de pacientes sin respuesta al

tratamiento del rechazo. **Material y métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional, comparativo y longitudinal. Se evaluaron pacientes con diagnóstico de RAMA en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de enero de 2010 a diciembre de

2019, con seguimiento mínimo de un año posterior al diagnóstico. **Resultados:** En el grupo 1 (con respuesta al tratamiento), la creatinina al mes post tratamiento fue significativamente menor que en el grupo 2 (sin respuesta al tratamiento): 1.3 mg/dl vs 2.2 mg/dl ($p=0.002$), a los 3 meses (1.3 mg/dl vs 2.4 mg/dl $p=0.03$) y 12 meses post tratamiento (1.3 mg/dl vs 2.8 mg/dl $p=0.002$). La tasa de filtrado glomerular en el grupo 1 al mes post tratamiento (64.6 ml/min vs 40.2 ml/min, $p=0.007$), a los 3 meses (55.4 ml/min vs 35.8 ml/min, $p=0.03$) y a los 12 meses (70.6 ml/min vs 29.7 ml/min, $p=0.003$). **Conclusiones:** La función del injerto renal de pacientes con RAMA y respuesta inmediata al tratamiento fue superior a la de aquellos sin respuesta al tratamiento porque 50% eran subclínicos, fueron de mayor edad, compartían un haplotipo y tuvieron menos tiempo en diálisis.

Palabras clave: Trasplante renal, rechazo agudo mediado por anticuerpos, función renal.

Abstract

Introduction: Acute antibody-mediated rejection (AMR) has an incidence of 10% of acute rejection cases. It significantly deteriorates the prognosis of the kidney graft, representing 27 to 40% of the cases of graft loss. **Objective:** Compare the function of the renal graft of patients with AMR and immediate response to treatment versus the graft function of patients without response to the treatment of rejection. **Material and methods:** Single-center, retrospective, observational, comparative and longitudinal study. Patients diagnosed with AMR at the “Dr. Miguel Silva” General Hospital were evaluated from January 2010 to December 2019, with a minimum follow-up of one year after diagnosis. **Results:** In group 1 (with response to treatment), creatinine one month after treatment was significantly lower than in group 2 (without response to treatment): 1.3 mg/dl vs 2.2 mg/dl ($p=0.002$), at 3 months (1.3 mg/dl vs 2.4 mg/dl $p=0.03$) and 12 months after treatment (1.3 mg/dl vs 2.8 mg/dl $p=0.002$). Glomerular filtration rate in group 1 at one month post treatment (64.6 ml/min vs 40.2 ml/min, $p=0.007$), at 3 months (55.4 ml/min vs 35.8 ml/min, $p=0.03$) and at 12 months (70.6 ml/min vs 29.7 ml/min, $p=0.003$). **Conclusions:** Renal graft function of patients with AMR and immediate response to treatment was superior compared to the patients without response to treatment because 50% were subclinical, were older, shared a haplotype and had less time on dialysis.

Key words: acute antibody-mediated rejection, kidney transplantation, renal function.

Marco Teórico

Historia del Trasplante Renal.

El concepto de trasplante apareció en muchas culturas a finales del siglo XIX. La sustitución del órgano enfermo por uno sano ha sido un sueño largamente esperado para la humanidad. La era propiamente científica del trasplante de órganos comienza en el siglo XX, con los primeros intentos de trasplante renal en perros, en todos los casos con localización extraabdominal, cuando se desarrollaron las técnicas de sutura vascular. En 1902, Ullman informó sobre el autotrasplante de riñón de un perro.

Posteriormente, en 1906 Alexis Carrel realizó un alotrasplante de riñón en un perro mediante anastomosis vascular directa, estableciendo los principios básicos de la técnica quirúrgica. Carrel demostró que un autoinjerto puede sobrevivir indefinidamente, pero el aloinjerto dejó de funcionar rápidamente y postuló que el cuerpo extrae tejido extraño a través del bazo o la médula ósea. Sin embargo, se encontrarían con otro obstáculo, el rechazo anticipado demostrado por Dempster y Simonsen.

Después, en 1933, YuYu Voronoy realizó el primer trasplante de riñón de persona a persona en Ucrania. El riñón fue trasplantado de un cadáver del grupo sanguíneo B a un paciente del grupo O. El injerto nunca funcionó y el receptor murió pocos días después de la operación.

Por otro lado, en 1959 se produce un momento histórico en el trasplante de riñón en el que Calne demostró que la mercaptopurina prolongaba la supervivencia de los riñones trasplantados a perros y este mismo se utilizó por primera vez en un trasplante

Chávez Guzmán, S. E.

de riñón humano. El trabajo de Calne continuó, mostrando que el imidazol derivado de mercaptopurina, azatioprina, era más activo.

En 1940 Peter Medawar estableció las bases inmunológicas del rechazo y la tolerancia de tejidos trabajando con implantes de piel.

Después de Medawar, en 1952 Jean Dausset describió el Complejo Mayor de Histocompatibilidad en humanos (HLA, del inglés Human Leucocyte Antigen), que por primera vez permitió avanzar en el tan soñado campo del trasplante, brindando el conocimiento para comprender el mecanismo molecular individual en el reconocimiento de sí mismo y extraño.

Así es como se llegó al primer trasplante de riñón completamente exitoso realizado en 1954 Joseph Murray y sus colegas en el Hospital Peter Bent Brigham en Boston, quienes trasplantaron un riñón entre gemelos univitelinos, documentando así que el sistema inmunológico era clave para un trasplante óptimo de órganos y tejidos y, en consecuencia, el aumento de la supervivencia del injerto.

Por otro lado, Paul Terasaki en 1964 desarrolló la técnica básica de microlinfocitotoxicidad para el estudio de las Pruebas Cruzadas Linfocitarias (crossmatches).

En México, el 22 de octubre 1963 se realizó el primer trasplante de riñón por el doctor Federico Ortiz Quezada, Manuel Quijano Narezo y Gilberto Flores Izquierdo, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Servicio Social (IMSS). En este mismo lugar se realizó en 1988 el primer trasplante de

corazón realizado no solo en el país, sino en toda América Latina y el de pulmón en 1989 en el Centro Médico La Raza, IMSS, (Morales, 2011, 30).

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), Tipos e Importancia en el Trasplante de Órganos Alogénicos.

En el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, Major Histocompatibility Complex) llamado HLA en humanos (Antigen Leucocyte Human), las moléculas HLA clásicas son glucoproteínas de membrana implicadas en la presentación de antígenos a las células T.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), tiene alrededor de 3600 kilo bases y se divide en tres regiones:

- Región clase I: las moléculas presentan una estructura con dos cadenas polipeptídicas: una larga alfa y una pequeña invariante Beta2-microglobulina. Contiene los genes clásicos HLA-A, HLA-B y HLA-C, que codifican para las cadenas pesadas de las moléculas clase I. Se expresa en todas las células nucleadas del cuerpo, presentan antígenos procedentes del catabolismo endógeno a las células T CD8+ o citotóxicas.
- Región clase II: las moléculas también presentan una estructura con dos cadenas polipeptídicas: las cadenas alfa y beta, de aproximadamente la misma longitud. Contienen los genes A y B que codifican a las cadenas alfa y beta. Consta de los loci HLA-DR, -DP y -DQ. La familia de genes de DR consiste en un gen DRA y nueve DRB (DRB1-DRB9), la especificidad antigénica HLA-DR es determinada por la cadena polimórfica DRBeta1 que codifica para los alelos

DRB1. Las familias DP y DQ expresan genes para las cadenas alfa y beta y pseudo genes no expresados. Presenta antígenos extracelulares, y se expresa en: macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células de Kupffer, algunas células endoteliales, linfocitos B. Induce la activación de células cooperadoras (T CD4+).

- Región clase III: no codifica a moléculas HLA, pero tiene genes para componentes del complemento, factor de necrosis tumoral y algunos otros.

Una de las principales características de las moléculas de HLA es su alto polimorfismo (existen múltiples alelos de cada gen presente en la población). Esta extraordinaria variabilidad de HLA, seleccionada evolutivamente para optimizar nuestra respuesta inmune a las agresiones externas, constituye la base molecular del rechazo. Así, las diferencias de HLA entre donante y receptor son percibidas por el sistema inmunológico de este último, que desencadena un conjunto de respuestas específicas, cuyo propósito es destruir el aloinjerto, (Morales, 2011, 30).

Principales Métodos de Tipificación de HLA.

Hay diferentes métodos disponibles para identificar el polimorfismo HLA (tipificación HLA); el más rápido y sencillo es el método serológico, que se basa en la citotoxicidad dependiente del complemento.

Posteriormente, con el desarrollo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), los métodos moleculares han prevalecido sobre los serológicos por su mayor sensibilidad y resolución. Entre los cuales, el PCR-SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) es probablemente el más utilizado. Se basa en la amplificación por

Chávez Guzmán, S. E.

PCR de los diferentes loci HLA en sus regiones polimórficas, seguida de la hibridación de los productos amplificados con sondas SSO inmovilizadas sobre un soporte sólido. Otro método ampliamente utilizado es PCR-SSP (Sequence Specific Priming), que utiliza múltiples pares de cebadores específicos de alelo.

La tipificación de HLA por secuenciación por PCR es un método más largo y caro, en el que los productos amplificados se secuencian directamente y, además, es necesario recurrir a otros métodos para resolver combinaciones ambiguas. Finalmente, en los últimos años se está produciendo una auténtica revolución con el desarrollo de NGS (next-generation sequencing), que proporciona una caracterización completa de HLA con el uso de protocolos relativamente sencillos y baratos, sin necesidad de recurrir a técnicas adicionales, (Molina, 2018, 11).

Anticuerpos Anti-HLA: Identificación, Caracterización, Desarrollo y Relevancia Clínica.

Los anticuerpos anti-HLA se dirigen específicamente contra los antígenos leucocitarios humanos. Su desarrollo ocurre en respuesta a la exposición a antígenos HLA alogénicos, que pueden ocurrir en los siguientes contextos: trasplante, embarazo y transfusiones de sangre.

Sin embargo, se ha descrito que estos anticuerpos también pueden aparecer por fenómenos de sensibilización cruzada durante el curso de una infección o después de procesos inflamatorios. La presencia de anticuerpos anti-HLA (preformados o de novo), específicamente dirigidos contra los antígenos HLA del donante (DSA), está fuertemente asociada con fenómenos de rechazo y falla prematura del injerto. Su determinación (ya sea antes del trasplante o durante el transcurso del mismo) se ha

Chávez Guzmán, S. E.

convertido en una práctica crucial para el correcto abordaje del paciente en los programas de trasplante renal.

Las técnicas para determinar la presencia de aloanticuerpos anti-HLA han evolucionado con el tiempo. Los primeros se desarrollaron en la década de 1960 y se basan en la Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC). Su principal limitación es su baja sensibilidad. La introducción de la Citometría de Flujo (CF) en la década de 1980 mejoró la sensibilidad para la detección de aloanticuerpos anti-HLA mediante el uso de anticuerpos monoclonales secundarios conjugados con fluorocromo (anti-IgG).

En la década de 1990, surgieron los primeros ensayos en fase sólida que, a diferencia de los ensayos celulares, solubilizan e inmovilizan moléculas de HLA en un soporte sólido. El ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) se adaptó para la detección de anticuerpos anti-HLA en 1995 y utiliza inmunoprecipitados de glicoproteínas HLA obtenidas de células transformadas con virus de Epstein-Barr e inmovilizadas en los pocillos de una microplaca.

Desde 2003, la tecnología Luminex ha revolucionado el área de la histocompatibilidad, y actualmente es el método de referencia dada su alta sensibilidad y reproducibilidad. Esta tecnología utiliza moléculas HLA purificadas de líneas celulares linfoblásticas e inmovilizadas en microesferas de poliestireno, que contienen una mezcla específica de fluorocromos.

Cada microesfera está cargada, ya sea con un conjunto de antígenos HLA (que permite detectar la presencia o ausencia de anticuerpos contra moléculas de clase I y/o II) o con una sola especificidad HLA (SAB: Single Antigen Bead), lo que permite definir

individualmente las especificidades antigénicas contra las que el suero presenta anticuerpos.

En la prueba de Single Antigen cada esfera tiene unido sólo un antígeno HLA, se logra determinar la especificidad de los anticuerpos aún en los pacientes hipersensibilizados, (Molina, 2018, 11).

Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) o Rechazo Agudo Humoral (RAH).

Clásicamente, el rechazo hiperagudo descrito en la década de 1960 se ha considerado el “prototipo” de RAMA. Este tipo de rechazo se produce inmediatamente después del trasplante, y se produce por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el donante (HLA o ABO). La unión de estos anticuerpos al antígeno expresado en el endotelio vascular produce la activación de la vía clásica del complemento, lo que conducirá a la activación de una cascada inflamatoria y a la formación del complejo de ataque de membrana y lisis celular.

Desde la aplicación de la compatibilidad ABO y la realización del trasplante con una prueba cruzada pretrasplante por CDC negativa, esta entidad prácticamente ha desaparecido.

Seguidamente, en 1970 se describió un tipo de rechazo vascular agudo severo temprano en una serie limitada de pacientes trasplantados con compatibilidad cruzada de CDC negativa pero positiva en el período inmediatamente posterior al trasplante.

Por lo tanto, esta experiencia sugirió que los DSA desarrollados de novo después del trasplante también podrían producir un rechazo agudo severo. En los años

siguientes, y probablemente debido a la generalización de la compatibilidad cruzada previa al trasplante que evitó los episodios de rechazo hiperagudo, la atención se centró en el rechazo celular.

En la década de 1990, Halloran et al., volvieron a su interés por el rechazo mediado por mecanismos humorales y su relación con el desarrollo de nuevos DSA de clase I. Este grupo describió una serie de siete pacientes con DSA clase I (4 con DSA de novo postrasplante y 3 con DSA preexistente detectable con citometría de flujo pero con prueba cruzada CDC negativa y sin rechazo hiperagudo) que desarrollaron rechazo durante la primera semana postrasplante con lesiones histológicas diferentes de las características del rechazo mediado por células T (ausencia de infiltrado mononuclear) y que conducían a la pérdida del injerto.

En un segundo estudio de este mismo grupo, se compararon pacientes con DSA clase I postrasplante temprano de novo ($n = 13$) y pacientes sin DSA ($n = 51$). Los pacientes con DSA presentaron una mayor incidencia de rechazo (100% vs 41%, $p < 0,001$), caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio en el capilar peritubular (CPT), daño endotelial de la microvasculatura y depósitos de fibrina glomerular y/o vascular.

Por tanto, estos estudios muestran la primera descripción estructurada de RAMA, identificando dos características: la presencia de neutrófilos en los capilares peritubulares y la detección de DSA de clase I de novo.

A finales de la década, el grupo del Hospital General de Massachusetts en Boston identificó el depósito de C4d, un producto de degradación de la vía del complemento que se une covalentemente al endotelio, en capilares peritubulares que

Chávez Guzmán, S. E.

podría servir como marcador de la interacción del anticuerpo con el endotelio y, por tanto, marcador de activación humoral.

Posteriormente, este grupo de Boston profundizó en la caracterización del rechazo humoral agudo. Por primera vez, describió la asociación entre la presencia de DSA detectada postrasplante y el depósito de C4d en capilares peritubulares como hallazgos característicos de RAMA.

Crespo et al., reportaron que el 95% de los pacientes con rechazo agudo cortico-resistente y DSA tenían depósitos de C4d en capilares peritubulares en biopsias de injerto renal, mientras que esto solo ocurrió en el 6% de los pacientes con rechazo agudo sin DSA.

En un segundo estudio, el mismo grupo describió el rechazo agudo de C4d+ como histológicamente diferente del rechazo de C4d-. Este tipo de rechazo agudo de C4d+ se caracterizó por la presencia de neutrófilos en los capilares peritubulares, glomerulitis con infiltración de neutrófilos, daño tubular agudo severo y necrosis fibrinoide glomerular o arterial. Además, en el 90% de los pacientes con rechazo agudo humoral C4d+, se detectó DSA, en comparación con el 2% de aquellos con rechazo C4d-.

Estos resultados llevaron a este grupo a proponer una definición de rechazo humoral agudo con los siguientes criterios:

- Clínicos: disfunción renal severa precoz típicamente cortico-resistente y con frecuencia resistente al tratamiento anti-linfocitario convencional.

- Serológicos: aparición de anticuerpos donante-específicos en suero contemporáneos al momento del rechazo, no detectables pre-trasplante.
- Histológicos: presencia de depósitos difusos de C4d en capilares peritubulares, (Redondo, 2018, 30).

El Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos empieza días después del trasplante (o en semanas si fue dada una terapia de anticuerpos anti-linfocitos). La principal característica es una rápida disfunción del injerto debido a una inflamación. Una respuesta engendrada por una previa exposición a antígenos rápidamente genera altos títulos de anticuerpos que se fijan al complemento. El blanco principal de estos llamados anticuerpos son antígenos expuestos al MHC por el endotelio de los capilares glomerulares y peritubulares del donador.

Las células endoteliales dañadas liberan varias moléculas dañinas: factor von Willebrand y la P-selectina promueven la agregación plaquetaria; las citocinas y quimiocinas, como la interleucina 1 alfa, interleucina 8, causan que se adhieran los leucocitos al glomérulo por la dilatación de los capilares; y los quimioattractantes C3a y C5a, una marcada activación del complemento, que es frecuentemente encontrada en capilares peritubulares.

C5b desencadena el acoplamiento al complejo de ataque C5b-C9, los cuales causan necrosis endotelial localizada y apoptosis, así como la separación de las células endoteliales de la membrana, (Morales, 2011, 30).

Epidemiología del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

La incidencia de rechazo agudo varía según el esquema de inmunosupresión utilizado y la compatibilidad inmunológica entre donante y receptor. En la década de 1980, el rechazo agudo se produjo entre el 50% y el 60% de los pacientes que recibieron trasplantes; en los 90, 30% en primer trasplante de donador cadavérico, 27% en donante vivo y 37% en segundos trasplantes.

En 2005, el rechazo agudo del injerto se produjo en el 10-15% de los casos en la mayoría de los informes, (Pérez, 2005, 5).

La incidencia global es del 5 al 10%, aunque puede tener una incidencia mayor, en torno de 35%, en el grupo de alto riesgo inmunológico de prevalencia creciente, (Seija, 2005, 119).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), analizaron la incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal, en el cual reportaron que un total de 223 pacientes recibieron trasplante renal en el periodo del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011, 160 injertos (71.7%) provinieron de donante vivo y 63 (28.3%) de donante fallecido.

Se incluyeron 118 pacientes en los cuales se realizaron biopsias por disfunción, 86 receptores (72.8%) de donante vivo y 32 (27.2%) de fallecido. Tomando en consideración el total de trasplantes realizados, los pacientes incluidos representan 52.9%, lo cual indica que más de la mitad de los pacientes que recibieron un injerto desarrollaron algún tipo de disfunción que ameritó biopsia.

Se analizaron 222 biopsias, de las cuales 162 (72.9%) se efectuaron en receptores de donante vivo y 60 (27.1%) de fallecido. La lesión diagnosticada con más frecuencia fue el rechazo que sin importar la clasificación del mismo, se encontró en 55 (33.9%) de las biopsias efectuadas en receptores de donante vivo y 17 (28.3%) de las realizadas en receptores de donante fallecido.

Al clasificar los eventos inmunológicos, el que se diagnosticó con mayor frecuencia corresponde a alteraciones limítrofes, que estuvo presente en 50 (30.8%) biopsias de receptores de donante vivo y 15 (25%) de fallecido; seguido de rechazo agudo celular que estuvo presente en 23 (14.1%) de las biopsias realizadas en receptores de donante vivo y 8 (13.3%) de donante fallecido. El diagnóstico de rechazo humoral ocurrió en 12 (7.4%) y 6 (10%) biopsias de injertos provenientes de donante vivo y fallecido, respectivamente.

Al analizar exclusivamente las 143 biopsias realizadas en 88 pacientes que presentaron disfunción renal en los primeros 365 días siguientes al trasplante, se evidenciaron frecuencias de causas de disfunción similares a las encontradas a lo largo de toda la evolución postrasplante.

Los eventos inmunológicos lideran las causas de disfunción, destacando la presencia de alteraciones limítrofes en 27 (26.4%) de las biopsias efectuadas en receptores de donante vivo y 13 (31.7%) de las de fallecido.

En el primer año postrasplante, el rechazo agudo tipo celular fue la alteración detectada en 12 (11.7%) y 6 biopsias (14.6%) de los receptores de donante vivo y fallecido, respectivamente. Aunado a ello, siete (6.8%) fueron informadas como

rechazo agudo humoral en injertos provenientes de donantes vivos, junto con cinco (12.1%) de donantes fallecidos.

Existe una mediana tan corta como 96 días postrasplante para la detección de alteraciones limítrofes en los receptores de donante fallecido, mientras que para el rechazo agudo celular y humoral fue de 165 y 117 días, respectivamente. La mediana de tiempo de detección de alteraciones limítrofes, rechazo agudo celular y humoral en biopsias por disfunción procedentes de receptores de donante vivo corresponden a 242, 330 y 173 días, respectivamente, (Hernández, 2013, 412).

Fisiopatología del Rechazo Mediado por Anticuerpos.

Los DSA (Donor Specific Antibodies) postrasplante tienen un marcado efecto patológico sobre el injerto renal, en el que provocan una lesión vascular a través de múltiples mecanismos efectores. Estos mecanismos van desde la activación de la cascada del complemento hasta la Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (ADCC) o la activación del endotelio vascular.

El complemento representa la principal vía de daño y su activación juega un papel destacado en la fisiopatología subyacente de los fenómenos de rechazo, tanto agudos como crónicos. La cascada del complemento comienza con la unión de los DSA a sus dianas antigénicas (HLA) en el endotelio vascular del injerto.

Los complejos antígeno-anticuerpo se unen a la molécula C1q, desencadenando la activación del complemento a través de la vía clásica, que, a través de una serie de eventos, conduce a la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). El MAC forma poros transmembrana, lo que provoca lisis celular.

Otros componentes del complemento, como C3a y C5a, actúan como quimioatrayentes para neutrófilos y macrófagos. C5a también actúa como una poderosa anafilatoxina y conduce a la formación de edema.

Esta activación del complemento a través de la vía clásica deja una huella en forma de depósitos de C4d, que se utiliza actualmente en el diagnóstico de rechazo, activo o crónico, mediado por anticuerpos (Antibody Mediated Rejection, AMR), junto con hallazgos histológicos de daño tisular y evidencia serológica basada en la presencia del propio DSA inductor del proceso.

C4d es un fragmento derivado del componente C4b que se une covalentemente al endotelio y se convierte en una huella digital duradera y altamente específica del daño mediado por anticuerpos.

Sin embargo, una parte importante de los fenómenos de rechazo humoral descritos (especialmente los asociados con daño crónico) pueden ocurrir sin evidencia de actividad del complemento, y el concepto de AMR en ausencia de C4d está ampliamente aceptado.

Durante décadas, ha habido evidencia de que la ACDD mediada por células Natural Killer (NK) podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de daño renal crónico. La principal hipótesis es que las células NK, a través de su receptor FcγRIII (CD16), son capaces de unirse a anticuerpos anclados en el HLA endotelial del aloinjerto.

Esta unión de NK-DSA induciría la liberación de citocinas proinflamatorias (INF-γ y TNF) y activaría su capacidad citotóxica. Los experimentos en ratones ya han

demostrado la existencia de esta vía como inductora de daño crónico en ausencia de complemento, y cada vez hay más evidencia de su relevancia en los fenómenos de AMR en humanos. Finalmente, los DSA también pueden activar el endotelio vascular per se.

Histológicamente, estos cambios se manifiestan como proliferación de células endoteliales y/o engrosamiento, duplicación y multilaminación de la membrana basal del glomérulo y capilares peritubulares, (Molina, 2018, 11).

Diagnóstico del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

El diagnóstico de rechazo agudo es de sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica puede estar dada por un episodio de daño renal agudo (IRA) sin un factor identificable claro, o la falta de recuperación de la función renal después de que otros factores hayan sido corregidos. En el rechazo subclínico no hay IRA y el diagnóstico se realiza mediante protocolo o biopsias de seguimiento.

El rechazo agudo se manifiesta por cambios en la creatinina sérica frecuentemente asintomáticos. En casos severos se observa hematuria, oliguria, hipertensión arterial, dolor y aumento del tamaño del injerto renal. No existe un criterio diagnóstico específico para el diagnóstico de IRA en el trasplante renal.

En el manejo clínico se acepta que con un ascenso de la creatinina mayor de 0.3 mg/dl y/o una caída del filtrado glomerular de 15% se requiere una exploración de las posibles etiologías. Si no se encuentra una causa clara se debe proceder rápidamente a la biopsia renal, dado que el diagnóstico y tratamiento precoz del rechazo mejora el pronóstico, (Seija, 2017, 119).

Halloran et al., a principios de la década de 1990, describieron la triada de disfunción del injerto, neutrófilos en los capilares peritubulares y la presencia de anticuerpos antidonantes HLA tipo I, que definieron una nueva entidad distinta del rechazo celular agudo clásico y el rechazo hiperagudo.

Posteriormente, Trpkov et al., en 2019 describieron una serie de marcadores histológicos, entre los que destaca la vasculitis severa, que incluye necrosis fibrinoide, glomerulitis, trombos capilares, infartos y la presencia de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) en capilares peritubulares (PTC) que en conjunto con la presencia de anticuerpos de donantes anti-HLA de clase I, definen el rechazo como específico para el mediado por anticuerpos.

Estudios publicados más recientemente por el grupo de Colvin confirman y amplían estas características histológicas que definen la RAH. Sin embargo, el diagnóstico histológico de RAH sigue siendo problemático, especialmente en los casos poco expresivos.

Feucht, et al., en 1993 fueron los primeros investigadores en utilizar el anticuerpo anti-C4d como prueba de diagnóstico. Este es un producto de degradación del factor del complemento C4, que normalmente se activa en la vía clásica y forma un enlace covalente con elementos tisulares en el sitio de activación que es estable y duradero, características para las que es útil como marcador diagnóstico. Estos autores encontraron que la supervivencia del injerto al año era mucho menor en los casos que expresaban C4d (57% versus 90%).

Collins et al., posteriormente encontraron una correlación entre depósitos de C4d intensos y difusos (superiores al 50%) en CPT, anticuerpos circulantes anti-Chávez Guzmán, S. E.

donante y hallazgos histológicos indicativos de RAH, siendo de mayor utilidad la presencia de neutrófilos en CPT.

A continuación, Mauiyyedi et al., muestran una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para C4d, siempre que se incluya la presencia de anticuerpos antidonantes como criterio diagnóstico para RAH. Sin embargo, hay otros autores que encuentran una sensibilidad mucho menor (entre 23 y 31%), pero mantienen una especificidad muy alta (93%), en relación a la presencia de anticuerpos anti-donante HLA.

Estas discrepancias pueden estar justificadas por la diferente sensibilidad de las técnicas utilizadas para detectar anticuerpos antidonantes circulantes, así como por el tipo de técnica (inmunohistoquímica o inmunofluorescencia) y el tipo de anticuerpo utilizado para detectar C4d (monoclonal o policlonal). Debido a la alta especificidad, se puede concluir con estos hallazgos que un resultado positivo, siempre que el depósito de C4d en CPT sea difuso e intenso, indica rechazo mediado por anticuerpos, pero un resultado negativo o tinción focal no lo descarta, (Mosquera, 2011, 382).

La clasificación aceptada internacionalmente para calificar el rechazo de injerto renal se conoce como clasificación de Banff, ya que en esta ciudad de Canadá fue donde se realizaron las primeras reuniones para su propuesta. La revisión más reciente corresponde a la publicación de la reunión de 2017, (Roufosse, 2018, 1795).

La biopsia renal debe realizarse ecoguiada en tiempo real, una muestra se considera adecuada cuando contiene al menos 10 glomérulos y al menos 2 arterias, mientras que el requerimiento mínimo son 7 glomérulos y una arteria.

Se deben realizar todas las técnicas con microscopía óptica, inmunofluorescencia para Ig y complemento, C4d ya sea por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica y microscopía electrónica, (Seija, 2017, 119).

Para realizar el diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos se requieren tres pilares en forma concomitante en la biopsia del injerto renal. En caso de dos de tres de los criterios, se clasifica como sospecha de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (Colvin, 2007, 1036).

Tabla 1. Clasificación de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos según Banff 2017:	
1) Evidencia histológica del daño tisular agudo:	• Inflamación microvascular (g>0 y/o ptc>0), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo. • Arteritis íntima o transmural (v>0). • Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otra causa. • Lesión tubular aguda, en ausencia de otra causa aparente.
2) Evidencia de interacción de anticuerpos actual/reciente con el endotelio vascular (incluyendo uno o más).	• Tinción lineal para C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes por congelación, o C4d>0 por IHC en secciones de parafina). • Al menos moderada inflamación microvascular ([g+ptc] ≥2) en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo. • Aumento de la expresión de genes transcriptores/clasificadores en el tejido de la

	biopsia fuertemente asociados con Rechazo Mediado por Anticuerpos, si se valida a fondo.
3) Evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (DSA, HLA u otros antígenos).	La tinción de C4d o la expresión de transcriptores /clasificadores validados como se indicó anteriormente en el criterio 2 pueden sustituir a a los DSA; sin embargo, se recomienda fuertemente la realización de pruebas para detectar DSA, incluyendo anticuerpos no HLA si la prueba para anticuerpos HLA es negativa, si se encuentran los criterios 1 y 2.

Fuente: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van M, Haas M, Henriksen K, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. Nov 2018 [citado 25 Oct]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/>

Tabla 2. Gradación de las principales lesiones histológicas asociadas al Rechazo Mediado por Anticuerpos:

Criterios cuantitativos para la glomerulitis ("g")*.	
g0	No hay glomerulitis.
g1	Glomerulitis en menos del 25% de los glomérulos.
g2	Segmental o global en 25% a 75% de los glomérulos.
g3	Principalmente global >75% de los glomérulos.
*Se define como la oclusión parcial o completa de uno o más capilares glomerulares por leucocitos y agrandamiento de las endoteliales. Este hallazgo sugiere la posibilidad de Rechazo Mediado por Anticuerpos.	

Fuente: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van M, Haas M, Henriksen K, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. Nov 2018 [citado 25 Oct]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/>

Tabla 3. Criterios cuantitativos para capilaritis peritubular (“ptc”):

ptc 0	No hay ptc significativa o <10% de capilares peritubulares (CPT) con inflamación.
ptc 1	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con máximo 3 a 4 células inflamatorias lumbinales.
ptc 2	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con máximo 5 a 10 células inflamatorias lumbinales.
ptc 3	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con máximo más de 10 células inflamatorias lumbinales.
Es recomendable hacer un comentario sobre la composición (células mononucleadas o neutrófilos) y sobre la extensión (focal: <= 50% o difuso: >50%).	

Fuente: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van M, Haas M, Henriksen K, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. Nov 2018 [citado 25 Oct]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/>

Tabla 4. Criterios cuantitativos para arteritis intimal (“v”):

vo	No hay arteritis.
v1	Arteritis intimal leve a moderada en al menos una arteria.
v2	Arteritis intimal severa con disminución de su luz en al menos 25%.
v3	Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide de la media con infiltrado linfocítico.
Anotar el número total de arterias en la muestra y el número de afectadas por la inflamación. Indicar con un asterisco (*) la presencia de infarto y/o hemorragia intersticial.	

Fuente: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van M, Haas M, Henriksen K, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. Nov 2018 [citado 25 Oct]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/>

Tabla 5. Gradación (“scoring”) de la tinción para C4d (% de la biopsia o 5 campos de gran aumento):	
C4d0	Negativo: 0% de CPT (capilares peritubulares).
C4d1	Mínima tinción/detección de C4d: 1: <10% de CPT.
C4d2	Tinción para C4d focal: 10-50% de CPT.
C4d3	Tinción difusa para C4d: >50% de CPT.
La inmunohistoquímica (IHC) para C4d en tejido incluido en parafina es menos sensible que la inmunofluorescencia (IF) en cortes de tejido congelado, no fijado, en cerca de un grado. Por ejemplo, un caso con tinción mínima en IHC será focal en IF. Por lo tanto, la interpretación y graduación deben hacerse de acuerdo a la técnica.	

Fuente: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van M, Haas M, Henriksen K, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. Nov 2018 [citado 25 Oct]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/>

Es importante tener en cuenta que RAMA no siempre aparece como una entidad aislada, sino que puede coexistir con otras entidades, lo que dificulta su diagnóstico. La clasificación de Banff incluye RAMA dentro de la categoría 2 (Rechazo Mediado por Anticuerpos), pero considera que puede coincidir con otras tres categorías (rechazo limítrofe, rechazo celular agudo y nefropatía crónica del injerto).

Además, puede haber casos con muy poca expresión histológica, que pueden mostrar solo necrosis tubular aguda. Por tanto, se recomienda realizar técnicas de C4d

en todos los casos de disfunción aguda del injerto, incluso en los casos sin signos histológicos de rechazo humoral, (Mosquera, 2011, 382).

Tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

Ante cualquier tipo de rechazo, se debe considerar que la inmunosupresión es inadecuada. Esto puede resultar inadecuado por: minimización por parte del equipo médico, por mayor reactividad de la respuesta inmunitaria del paciente, o insuficiente por falta de adherencia del paciente.

Los niveles plasmáticos de tacrolimus <5 ng/ml y el uso de dosis de micofenolato <500 mg/día se han asociado con un mayor riesgo de rechazo. Por tanto, en caso de un episodio de rechazo, debe aumentarse la inmunosupresión.

En caso de recibir ciclosporina, se sugiere sustituir el tacrolimus alcanzando niveles cercanos a los 10 ng/ml.

En caso de recibir azatioprina, se sugiere cambiar a micofenolato a dosis adecuadas de 2 g para evitar la recurrencia del rechazo, así como reintroducir corticoides si no se recibieron.

El tratamiento se basa en la eliminación de los anticuerpos circulantes, la inhibición de los anticuerpos residuales, la reducción de su formación, minimizando la alorrespuesta y la activación terminal del complemento.

La evidencia en el tratamiento del Rechazo Mediado por Anticuerpos es escasa. Actualmente no existe un estándar de oro para monitorear la adherencia a la medicación inmunosupresora en los pacientes.

Tabla 6. Mecanismos fisiopatológicos de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del Rechazo Mediado por Anticuerpos:

Eliminación de anticuerpos circulantes.	• Recambios plasmáticos terapéuticos (plasmaféresis). • Inmunoadsorción.
Inhibición de anticuerpos residuales.	• Inmunoglobulinas intravenosas. • Micofenolato mofetil.
Supresión de la producción de anticuerpos o depleción de linfocitos B.	• Corticoides. • Rituximab. • Timoglobulina. • Esplenectomía.
Apoptosis/depleción de las células plasmáticas.	• Bortezomib.
Inhibición de la etapa terminal del complemento.	• Eculizumab.

*Fuente: Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. Nov 2017 [citado 23 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefrologia-latinoamericana-265-articulo-rechazo-agudo-del-trasplante-renal-S2444903217300495>

Eliminación de anticuerpos (plasmaféresis): se considera el tratamiento de elección. No se ha determinado la dosis objetivo para la plasmaféresis terapéutica; se sugiere un recambio plasmático total de 200 a 250 ml/kg, un recambio de 1 a 1.5 volúmenes de plasma por procedimiento.

La albúmina al 4% y la solución fisiológica se utilizan como líquido de sustitución según la tolerancia. Se pueden realizar en días alternos en combinación con inmunoglobulina intravenosa polivalente de reemplazo (10 mg/kg).

Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV): En dosis altas (1-2 g/kg), los efectos postulados de IgIV sobre el sistema inmunológico incluyen neutralización de anticuerpos y citocinas, agotamiento de neutrófilos y eosinófilos, eliminación de anafilatoxinas (C3a y C5a), bloqueo de células receptoras, reducción de la vida media de los anticuerpos por competencia con anticuerpos patológicos para unirse a los receptores.

La glicosilación del fragmento Fc parece ser crucial para la eficacia de la IgIV, solo una minoría de la IgG sérica total tiene residuos de ácido siálico, lo que explica por qué son necesarias dosis altas de IgIV para la eficacia terapéutica.

Rituximab: anticuerpo monoclonal dirigido a células CD20 positivas, por su mecanismo de acción, aparece como un tratamiento prometedor.

En un estudio reciente, Satenet et al., encontraron que el grupo de rituximab tenía una puntuación más baja de inflamación microvascular, fibrosis intersticial y atrofia tubular al año. Dado que el uso de rituximab se asoció con un mayor riesgo de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en algunos estudios, se recomienda la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol.

Eculizumab: anticuerpo monoclonal dirigido contra C5a, inhibidor de la etapa terminal de la cascada del complemento, (Seija, 2017, 119).

Pronóstico del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

El rechazo agudo incontrolado significa la pérdida irreversible del injerto; incluso, en los que se recuperan, la supervivencia del injerto al año es menor al 10%, en relación a los que no presentan rechazo y, a largo plazo, la supervivencia es del 20% al 30% de los que nunca han tenido un rechazo.

Los rechazos tempranos reducen la supervivencia a un año al 20% con un donante vivo y al 30% en un donante cadavérico, y se asocian con una alta morbilidad en relación con la terapia durante el rechazo. Por eso es importante tener certeza histológica de la causa del deterioro de la función renal, para no tratar necrosis tubular aguda, enfermedades virales o nefritis intersticial por fármacos como el rechazo agudo del injerto renal.

El rechazo agudo puede facilitar la disfunción crónica del injerto. Los rechazos muy precoces son los que ocurren en menos de 60 días. Ellos reducen la sobrevida a un año a 18% con donante vivo y a 27% con donante cadavérico; en cambio, el rechazo que ocurre después de los dos meses (agudo) la reduce sólo en 10%. Los rechazos muy tardíos son los que aparecen después de los 12 meses.

En el caso del grado, el II o el III de Banff se asocian con un mal pronóstico. Este es uno de los fundamentos que da solidez a los criterios diagnósticos.

Con respecto al deterioro grave de la función renal, las alzas de creatinina menores de 1.5 mg/dl debido al rechazo se asocian con una sobrevida del injerto de 80% a cinco años; las alzas mayores de 2 mg/dl se asocian con una elevada proporción de pérdida del injerto, (Meehan, 1999, 1806).

Antecedentes

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) acorta la esperanza de vida, deteriora la calidad de vida de quienes la padecen y provoca discapacidad laboral, lo que a su vez repercute en la economía. Las principales causas de la ERC incluyen diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades hereditarias, entre otras.

Se estima que para el 2021 hay 20.1 millones de pacientes con diabetes mellitus en México. Además, se ha reportado que aproximadamente el 75% de los diabéticos no tienen un buen control metabólico, lo que aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones como la ERC, que ocurre en promedio 10 años después del diagnóstico de diabetes mellitus. Asimismo, se ha informado que del 30 al 40% de los diabéticos se encuentran en las primeras etapas de la ERC y un tercio de estos desarrollará ERC terminal.

Existe evidencia suficiente para apoyar que el trasplante renal es la mejor opción terapéutica en pacientes con enfermedad renal terminal, ya que aumenta la supervivencia del paciente. Su principal objetivo es lograr la mejor y más larga supervivencia del injerto y del paciente, en parte optimizando la tolerancia inmunológica del injerto.

El Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) representa el 10% de los casos de rechazo agudo; sin embargo, deteriora el pronóstico del injerto renal significativamente (pérdida del injerto en un 80% de los casos); no obstante, el tratamiento continúa siendo un tema de investigación para determinar la mejor opción terapéutica.

En un estudio realizado por Mella et al., (2018), evaluaron la respuesta al tratamiento con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, encontraron que la mediana de creatinina al diagnóstico del rechazo era de 1.8 mg/dl y la TFG de 56 ml/min; a los 12 meses post-tratamiento la creatinina de 2 mg/dl y la TFG de 40 ml/min.

Gun et al., (2014), estudiaron la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y rituximab, definieron respuesta al tratamiento basándose en el decremento de la TFG. En el grupo que respondió al tratamiento, la creatinina fue de 2.3 ± 0.7 mg/dl y la TFG de 34.2 ± 14.3 ml/min.

Planteamiento del Problema

La enfermedad renal crónica es en la actualidad un importante problema de salud pública en México, por su alta incidencia y prevalencia en los últimos años, por su morbilidad y mortalidad, y su costo socioeconómico. Sin embargo, todavía no hay suficiente apoyo en las políticas de atención de los sistemas de salud.

En cuanto a la esperanza de vida de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, el tratamiento con diálisis peritoneal ofrece una supervivencia del 43% a los cinco años; con hemodiálisis alcanza el 35% en el mismo período, mientras que para una persona con un trasplante de riñón, su supervivencia, en un período similar, aumenta hasta el 90%.

Es por ello que el trasplante se ha convertido en la mejor forma de tratamiento para los pacientes con enfermedad renal terminal y en el modo terapéutico óptimo de reemplazo renal, aumentando y prolongando la supervivencia de los receptores.

Múltiples factores han contribuido a mejorar la supervivencia del injerto y del paciente; entre los más importantes se encuentran el uso de nuevos fármacos inmunosupresores, transfusiones pretrasplante específicas, mayor compatibilidad entre donante y receptor, seguimiento más organizado del paciente y manejo óptimo de múltiples complicaciones postrasplante.

Sin embargo, a pesar de los avances que en las últimas décadas han mejorado el éxito del trasplante, el rechazo sigue siendo uno de los principales problemas. Algunas causas de rechazo son: eventos inmunológicos, toxicidad por inhibidores de calcineurina, daño isquémico, infecciones, recurrencia de la enfermedad original, glomerulopatías de novo, entre otras. El rechazo agudo es uno de los más importantes porque se asocia con una menor supervivencia a largo plazo.

El diagnóstico y tratamiento del Rechazo Mediado por Anticuerpos antidonante, o rechazo humoral, es una de las principales discusiones que actualmente lideran el campo del trasplante renal. La búsqueda de marcadores histopatológicos que nos permitan hacer un diagnóstico de rechazo humoral, contrario a la expresión histológica del rechazo celular o túbulo-intersticial, ha sido más problemática.

La relación entre los anticuerpos antidonantes postrasplante y el pronóstico del injerto ha sido un tema clásico de discusión, liderado principalmente por P. Terasaki.

Es sumamente importante que en nuestro país se reporten las respuestas al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y su asociación con la función del injerto renal, ya que casi no existen estudios que evalúen las respuestas al tratamiento.

Conocer la respuesta inmediata al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y su asociación con la función del injerto renal a largo plazo permitirá definir estrategias (por ejemplo: biopsias protocolizadas a los pacientes trasplantados, programas de acompañamiento post-trasplante renal y/o tramitar un convenio con la compañía farmacéutica correspondiente) para minimizar su impacto en la evolución funcional y, en consecuencia, mejorar la calidad y el tiempo de supervivencia de los pacientes.

Justificación

MAGNITUD: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa un grave problema de salud pública en México y en el mundo. La gran mayoría de los pacientes en este hospital con Enfermedad Renal Crónica Terminal tienen como única opción terapéutica el trasplante renal para prolongar su esperanza de vida.

La sobrevida del injerto a largo plazo es de ocho años para trasplante renal de donador fallecido y de diez años para trasplante de donador vivo. La principal causa de pérdida del injerto a largo plazo es la presencia de cambios crónicos de fibrosis intersticial y atrofia tubular (Nefropatía crónica del injerto). La falta de respuesta al tratamiento del paciente con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos se denomina Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos Refractario.

TRASCENDENCIA: El Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos representa aproximadamente un 10% de los casos de rechazo agudo, pero deteriora el pronóstico del injerto renal significativamente. Las consecuencias de valorar la respuesta inmediata al tratamiento y su asociación con la función del injerto renal a largo plazo en

nuestra población, mejoraría el pronóstico de la sobrevida del injerto renal y de los pacientes.

En la literatura se reporta una pérdida del injerto en un 80% de los casos después de un Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos. No existen estudios que hayan evaluado los desenlaces renales a largo plazo en base a la respuesta al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos en pacientes con trasplante renal.

VULNERABILIDAD: La población que se atiende en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” tiene recursos limitados para acceder al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos del injerto renal, por lo que cualquier estrategia que impacte en el pronóstico y funcionalidad del injerto renal podría ayudar a los desenlaces favorables en esta población.

Es importante preservar el mayor tiempo posible la función del injerto en nuestros pacientes trasplantados, ya que ello evitará el retorno temprano a diálisis y el incremento de costos de atención para los enfermos.

FACTIBILIDAD: En el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” contamos con los recursos necesarios para poder realizar el protocolo de estudio. Se cuenta con un programa de trasplante renal, se efectúan biopsias del injerto renal para establecer el diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, se administra tratamiento para rechazo acorde a las posibilidades del paciente y de la institución, y se da seguimiento en consulta externa a los pacientes trasplantados.

RIESGO: La evaluación de la función renal en cuanto a los biomarcadores séricos es un requisito para poder recibir consulta de seguimiento por parte del servicio de Nefrología en nuestro hospital. Este estudio es clasificado como investigación de riesgo mínimo, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

El único riesgo real radica en el uso de información personal; para disminuir este riesgo, la información será confidencial y el acceso a ésta será únicamente permitido a los investigadores asociados.

Pregunta de Investigación

¿Qué diferencias existen en la función del injerto renal de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y respuesta inmediata al tratamiento comparado con pacientes sin respuesta al tratamiento del rechazo?

Objetivos

General:

Comparar la función del injerto renal de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y respuesta inmediata al tratamiento versus la función del injerto de pacientes sin respuesta al tratamiento del rechazo.

Específicos:

- Analizar las características clínicas y bioquímicas de pacientes trasplantados de riñón que hayan desarrollado Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

- Identificar la respuesta al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.
- Identificar factores asociados a respuesta al tratamiento del rechazo y función renal a largo plazo de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

Hipótesis

Hipótesis Nula:

La función del injerto renal de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y respuesta inmediata al tratamiento no es superior a la de aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento del rechazo.

Hipótesis Alterna:

La función del injerto renal de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y respuesta inmediata al tratamiento es superior a la de aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento del rechazo.

Material y Métodos

Tipo y Clasificación del Estudio.

Estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional, comparativo y longitudinal.

Universo.

Pacientes con trasplante renal que hayan desarrollado Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

Muestra.

Pacientes con diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2019, que presentaron Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y que recibieron tratamiento y seguimiento en la consulta del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Criterios de Inclusión.

- Expedientes clínicos completos con trasplantados entre 2010 y 2019.
- Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos documentado por biopsia.

Criterios de Exclusión.

- Expediente clínico incompleto.
- Expedientes clínicos que no hayan recibido tratamiento para Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, ya sea por motivos económicos o de acceso al tratamiento.
- Expedientes clínicos con diagnóstico concomitante de rechazo agudo celular, glomerulopatía crónica del injerto e infecciones virales en el injerto.

Criterios de Eliminación.

- Pérdida del seguimiento, donde no se haya completado evaluación de al menos un año posterior al diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

Definición de Variables y Unidades de Medida.

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de la variable	Unidades de medida
<u>Analizar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.</u>	Edad.	Cuantitativa discreta.	Años.
	Género.	Cualitativa dicotómica.	Masculino o femenino.
	Presencia de diabetes mellitus.	Cualitativa dicotómica.	Sí o No.
	Causa de Enfermedad Renal Crónica.	Cualitativa policotómica.	Diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad glomerular, enfermedad renal poliquística.
	Tiempo en terapia de reemplazo renal.	Cuantitativa discreta.	Meses, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis.
	Tipo de donador.	Cualitativa policotómica.	Vivo relacionado, vivo no relacionado o cadavérico.
	Historia de sensibilización inmunológica.	Cualitativa policotómica.	Transfusiones, embarazos, trasplante previo.

	Haplotipos compartidos.	Cualitativa dicotómica.	1 o 2.
	Similitud antigénica.	Cuantitativa discreta.	Número.
	PRA (Panel Reactivo de Anticuerpos) para moléculas de Clase I y Clase II.	Cuantitativa continua.	Porcentaje.
	Presencia de anticuerpos específicos contra el donador.	Cualitativa dicotómica.	Sí o No.
	Inhibidor de calcineurina.	Cualitativa dicotómica.	Tacrolimus o ciclosporina.
	Uso de mTOR.	Cualitativa dicotómica.	Sirolimus o everolimus.
	Esquema de inducción.	Cualitativa policotómica.	Basiliximab, metilprednisolona, ácido micofenólico.
	Creatinina sérica al mes postrasplante.	Cuantitativa continua.	Miligramos/decilitro.

	Tasa de filtrado glomerular al mes postrasplante.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto
<u>Identificar la respuesta al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.</u>	Tipo de tratamiento recibido.	Cualitativa policotómica.	Bolos de esteroide, plasmaféresis, rituximab, timoglobulina.
	Respuesta adecuada al tratamiento.	Cualitativa dicotómica.	Sí o No.
<u>Comparar la función del injerto renal de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos y respuesta inmediata al tratamiento versus la función del injerto de pacientes sin respuesta al tratamiento del rechazo.</u>	Creatinina sérica a los 3, 6, 12, 24 meses posteriores al Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	Cuantitativa continua.	Miligramos/decilitro.
	Tasa de filtrado glomerular a los 3, 6, 12, 24 meses posteriores al Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto.
	Creatinina sérica al diagnóstico de	Cuantitativa continua.	Miligramos/decilitro.

	Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post tratamiento del rechazo.		
	Tasa del Filtrado Glomerular al diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post tratamiento del rechazo.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto.
<u>Identificar factores asociados a respuesta al tratamiento del rechazo y función renal a largo plazo de pacientes con Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.</u>	Creatinina sérica al diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post	Cuantitativa continua.	Miligramos/decilitro.

	tratamiento del rechazo.		
	Tasa del Filtrado Glomerular al diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post tratamiento del rechazo.	Cuantitativa continua.	Mililitros/minuto.

Definiciones Operacionales.

- Edad: años cumplidos desde la fecha de nacimiento del paciente.
- Sexo: características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.
- Presencia de diabetes mellitus: evidencia en el expediente clínico de que haya presentado diabetes mellitus.
- Causa de Enfermedad Renal Crónica: causa reportada en el expediente clínico por la cual el paciente desarrolló Enfermedad Renal Crónica, ya sea diabetes mellitus, causa desconocida, hipertensión arterial sistémica, glomerulopatías, nefritis lúpica, enfermedad poliquística renal.
- Tiempo en terapia de reemplazo renal: meses que el paciente estuvo en tratamiento con hemodiálisis reportado en el expediente.
- Tipo de donador: tipo de donador de riñón que recibió el paciente reportado en el expediente, ya sea vivo relacionado, vivo no relacionado o cadavérico.

- Historia de sensibilización: historia de sensibilización reportada en el expediente clínico; ya sea transfusión, embarazos, trasplante previo.
- Haplotipos compartidos: número de haplotipos compartidos, reportado por el laboratorio en el expediente clínico.
- Similitud antigénica: número de similitud antigénica reportado por el laboratorio en el expediente clínico.
- Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA): evidencia de panel reactivo de anticuerpos en el expediente clínico, tanto para clase I como para clase II, expresado en porcentaje.
- Presencia de anticuerpos específicos contra el donador: evidencia de la presencia de anticuerpos específicos contra el donador en el expediente clínico.
- Inhibidor de calcineurina: inhibidor de calcineurina que haya recibido el paciente como tratamiento documentado en el expediente clínico, ya sea tacrolimus o ciclosporina.
- Uso de mTOR: inhibidor de mTOR que haya recibido el paciente como parte del tratamiento, documentado en el expediente clínico, ya sea sirolimus o everolimus.
- Esquema de inducción: fármacos inmunosupresores utilizados pre-trasplante, ya sea basiliximab, metilprednisolona y/o ácido micofenólico.
- Creatinina sérica al mes postrasplante: concentración de creatinina sérica en miligramos por decilitro al mes de que el paciente haya sido trasplantado.
- Tasa de filtrado glomerular al mes postrasplante: tasa de filtrado glomerular en mililitros por minuto al mes de que el paciente haya sido trasplantado.
- Respuesta adecuada al tratamiento: creatinina al mes posterior al tratamiento, igual o menor que la creatinina al momento del diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos o tasa de filtrado glomerular al mes posterior del tratamiento igual o mayor al momento del diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpo.

- Tipo de tratamiento recibido: tratamiento que el paciente recibió para el rechazo agudo mediado por anticuerpos, documentado en el expediente clínico.
- Creatinina sérica a 3, 6, 12 y 24 meses post-rechazo: concentración de creatinina sérica en miligramos por decilitro a los 3, 6, 12 y 24 meses postrechazo, documentada en el expediente clínico.
- Tasa de filtrado glomerular a 3, 6, 12 y 24 meses post-rechazo: tasa de filtrado glomerular en mililitros por minuto a los 3, 6, 12 y 24 meses post-rechazo, documentada en el expediente clínico.
- Creatinina sérica al diagnóstico de Rechazo Agudo mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post tratamiento del rechazo: en miligramos por decilitro, reportados en el expediente clínico.
- Tasa del Filtrado Glomerular al diagnóstico de Rechazo Agudo mediado por Anticuerpos, al inicio del tratamiento, al mes, a los 3 y 12 meses post tratamiento del rechazo: en mililitros por minuto, reportados en el expediente clínico.

Selección de las Fuentes, Métodos, Técnicas y Procedimientos de Recolección de la Información.

La búsqueda bibliográfica se realizó en buscadores especializados a nuestra disposición: PubMed, The New England Journal of Medicine The Lancet, Elsevier y Scielo. Se seleccionaron artículos originales que tuvieran información sobre epidemiología, definición, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.

La información clínica, bioquímica, el reporte de patología, así como el tratamiento prescrito fueron recabados del expediente clínico de cada paciente. La evaluación de la respuesta al tratamiento fue recabada de los niveles de creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular reportados en el expediente al mes, a los 3, 6, 12 y

24 meses del diagnóstico de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos. Toda la información fue incorporada a una base de datos electrónica en el programa informático Excel de Microsoft Office. (Ver Anexo 1).

Procedimientos.

1. Después de revisar la base de datos de pacientes trasplantados de riñón, se seleccionó aquellos individuos que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se obtuvieron los datos clínicos, bioquímicos y del trasplante renal del expediente clínico.
3. Se obtuvieron los datos del tratamiento recibido para el Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos según las notas médicas del expediente clínico.
4. Se analizó la respuesta al tratamiento prescrito en relación a la función renal de cada paciente.
5. Se compararon las variables del estudio para evaluar la asociación de la respuesta inmediata al tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos con la función del injerto renal a largo plazo y se identificaron factores asociados a respuesta al tratamiento del rechazo.
6. Análisis y reporte de resultados.

Definición del Plan de Procesamiento y Presentación de la Información.

Se utilizó estadística descriptiva para representar las frecuencias y las medidas de tendencia central y dispersión de las variables analizadas. Para la comparación de la función renal entre los dos grupos (con respuesta y sin respuesta inmediata al tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos) se realizó prueba T de Student o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución de las variables (paramétrica o no paramétrica).

Se analizó la distribución de las variables mediante prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para analizar las diferencias entre los dos grupos se efectuó Prueba Chi-cuadrada en caso de variables no numéricas, y se efectuó Prueba U de Mann-Withney para las variables numéricas.

Se consideraron diferencias entre grupos estadísticamente significativas cuando el valor de p fuera menor a 0.05. La información obtenida fue presentada en forma de gráficos y tablas para el reporte de resultados. Los datos se almacenaron en el programa Microsoft Excel 2013 y el análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS v.21.

Aspectos Éticos

Esta investigación fue realizada bajo las exigencias normativas y éticas para la investigación clínica en base a la Ley General de Salud (LGS, 1997) en materia de investigación.

El presente estudio estuvo apegado al Código de Núremberg, que además respetó la Declaración de Helsinki, y estuvo bajo el conocimiento de la declaración de Estambul en relación al tráfico de órganos y turismo en trasplante de acuerdo a su Cumbre Internacional, 2008.

Para obtener la información de utilidad para el protocolo de investigación, desde los expedientes clínicos de la institución, así como de las bases de datos del servicio de Nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se elaboró un protocolo de acuerdo al formato “PROYIN” diseñado para realizar los proyectos de investigación para su aprobación.

El proyecto fue aprobado por parte del Comité de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, con el número de registro: **553/01/20**. (Ver anexos). Se consideró realizar consentimiento informado en caso de requerir ahondar en la información de algún paciente, donde se especificó que los datos clínicos obtenidos serían utilizados solamente con fines de investigación.

Se respetó la confidencialidad de los pacientes al obtener, difundir y en caso de publicar los datos de la investigación.

Este estudio fue considerado de riesgo mínimo para el paciente de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

También el proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y de Bioética de la Escuela de Medicina de la Universidad Vasco de Quiroga, registrado con el número **014-20**.

Resultados

Entre el 1º de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019 se realizaron 271 trasplantes de riñón en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de Morelia, Michoacán. De ellos, 64 tuvieron Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) y cumplían criterios de inclusión. Se excluyeron 31 pacientes por no tener el expediente en físico en las nuevas instalaciones del hospital. De los casos excluidos, 2 pacientes no recibieron tratamiento por cuestiones económicas y 2 pacientes tenían otros diagnósticos concomitantes como glomerulopatía crónica del injerto.

De los 29 pacientes restantes, 6 fueron eliminados por pérdida de seguimiento en el hospital antes de completar un año del tratamiento para el RAMA, quedando 23 pacientes para el análisis final (Figura 1). Los 23 pacientes incluidos se dividieron en 2 grupos y quedaron divididos de la siguiente forma:

GRUPO 1: 14 pacientes con respuesta adecuada al tratamiento.

GRUPO 2: 9 pacientes sin respuesta al tratamiento.

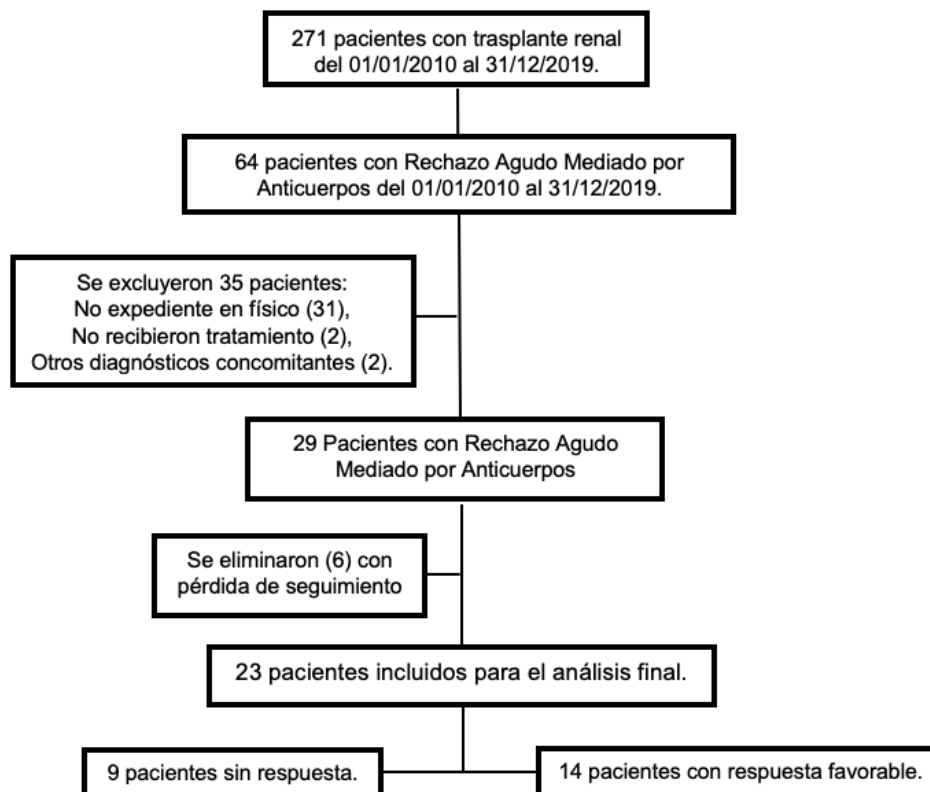


Figura 1. Algoritmo del estudio.

En la Tabla 7 se muestran las características basales de ambos grupos. Los pacientes del grupo 1 (con respuesta adecuada al tratamiento) tenían una edad mayor a los del grupo 2 (sin respuesta adecuada al tratamiento), con una mediana de 32 versus 26 años ($p= 0.01$). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en género y presencia de diabetes mellitus.

En cuanto a la causa de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en ambos grupos predominó la etiología desconocida o no determinada (85.7% en el grupo 1 y 88.9% en el grupo 2). Respecto a la modalidad de diálisis, la hemodiálisis fue la más frecuente 50% en el grupo 1 y 44.4% en el grupo 2. El tiempo en diálisis fue significativamente mayor en el grupo 2, con una mediana de 57 versus 24 meses ($p= 0.005$).

El donador vivo relacionado predominó en el grupo 1 (50%) y el donador cadavérico en el grupo 2 (66.7%), sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de las variables relacionadas con riesgo inmunológico fueron similares entre los dos grupos (similitud antigénica, transfusiones, embarazos, trasplantes previos y Panel Reactivo de Anticuerpos clase I y clase II). Solamente se encontró diferencias en haplotipos compartidos, ya que compartían 1 haplotipo 6 pacientes del grupo 1 (42.9%) versus 0 pacientes en el grupo 2 ($p= 0.03$).

El tipo de inhibidor de calcineurina fue similar en ambos grupos, con ciclosporina en un 64.3% para el grupo 1 y 55.6% en el grupo 2. La mediana del tiempo en días transcurrido desde el trasplante renal y el diagnóstico de RAMA fue de 410.5 días en el grupo 1 versus 1397 días en el grupo 2 ($p=NS$).

Tabla 7. Características basales de la población de estudio.

VARIABLE	GRUPO 1 (N = 14)	GRUPO 2 (N = 9)	VALOR DE P
Edad (años)	32 [28.5, 38.3]	26 [26, 31]	0.01
Género masculino N (%)	7 (50)	8 (88.9)	NS
Diabetes N (%)	0 (0)	2 (22.2)	NS
Causa de ERC			
Desconocida N (%)	12 (85.7)	8 (88.9)	NS
HAS N (%)	1 (7.1)	0 (0)	NS
Glomerulopatías N (%)	1 (7.1)	0 (0)	NS
Otras N (%)	0 (0)	1 (11.1)	NS
Modalidad de diálisis			
Diálisis peritoneal N (%)	2 (14.3)	3 (33.3)	NS
Hemodiálisis N (%)	7 (50)	4 (44.4)	NS
Ambas N (%)	5 (35.7)	2 (22.2)	NS
Tiempo en diálisis (meses)	24 [15.5, 42]	57 [36, 67]	0.005
Tipo de donador			
Vivo relacionado N (%)	7 (50)	2 (22.2)	NS
Vivo no relacionado N (%)	3 (21.4)	1 (11.1)	NS
Cadavérico N (%)	4 (28.6)	6 (66.7)	NS
Historia de sensibilización			
Transfusiones	2 [1.3, 2]	2 [1.5, 3.5]	NS
Embarazos	3 [2.3, 3.8]	0	NS
Trasplantes previos	0	0	NS
1 Haplotipo compartido N (%)	6 (42.9)	0	0.03
Similitud antigénica (compartidos)	4 [3, 4]	2 [2, 2.5]	NS
PRA Clase I (%)	3 [2.2, 4.3]	3.2 [3.2, 9.8]	NS
PRA Clase II (%)	4 [3.1, 4.5]	3.5 [3.2, 4.4]	NS
Inhibidor de calcineurina			
Tacrolimus N (%)	5 (35.7)	4 (44.4)	NS
Ciclosporina N (%)	9 (64.3)	5 (55.6)	NS
Inhibidor mTOR			
Sirolimus N (%)	1 (7.1)	1 (11.1)	NS
Everolimus N (%)	0 (0)	1 (11.1)	NS
Tiempo TR - RAMA (Días)	410.5 [166.3, 1953.5]	1397 [416, 1778]	NS
PRA: Panel Reactivo de Anticuerpos. Tiempo TR-RAMA: días transcurridos desde el trasplante renal y el diagnóstico de RAMA. *Las variables numéricas se expresan como mediana y rango intercuartilo.			

En la Tabla 8 se evaluó la función renal postrasplante y posterior al tratamiento de RAMA. El valor de creatinina al mes postrasplante y al diagnóstico de RAMA fue similar en ambos grupos. En el grupo 1 la creatinina al mes post tratamiento fue significativamente menor que en el grupo 2 (1.3 mg/dl vs 2.2 mg/dl, $p= 0.002$), así como a los 3 meses (1.3 mg/dl vs 2.4 mg/dl, $p= 0.03$) y 12 meses post tratamiento (1.3 mg/dl vs 2.8 mg/dl, $p= 0.002$). El valor de creatinina 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante fue similar entre los dos grupos.

La Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) fue significativamente mayor en el grupo 2 al mes postrasplante (74.1 ml/min vs 88 ml/min, $p= 0.04$). Así mismo la TFG fue significativamente mayor en el grupo 1 al mes post tratamiento (64.6 ml/min vs 40.2 ml/min, $p= 0.007$), a los 3 meses (55.4 ml/min vs 35.8 ml/min, $p= 0.03$) y a los 12 meses (70.6 ml/min vs 29.7 ml/min, $p= 0.003$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TFG a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante.

Tabla 8. Función renal postrasplante y posterior al tratamiento de RAMA.

VARIABLE	GRUPO 1 (N=14)	GRUPO 2 (N=9)	VALOR DE P
CREATININA (mg/dl)			
Al mes postrasplante	1.2 [0.9, 1.4]	1.1 [0.9, 1.2]	NS
Al diagnóstico de RAMA	1.6 [1.4, 2]	1.3 [1, 2.2]	NS
Al inicio del tratamiento	1.5 [1.3, 1.8]	2 [1, 2.4]	NS
Al mes post tratamiento RAMA	1.3 [1.2, 1.5]	2.2 [1.7, 2.4]	0.002
A los 3 meses post tratamiento RAMA	1.3 [1.2, 1.5]	2.4 [1.7, 3.1]	0.03
A los 12 meses post tratamiento RAMA	1.3 [1, 1.5]	2.8 [1.7, 8.2]	0.002
A los 3 meses postrasplante	1.1 [0.9, 1.5]	1.5 [1.1, 1.6]	NS
A los 6 meses postrasplante	1.3 [1, 1.3]	1.4 [1.3, 1.7]	NS
A los 12 meses postrasplante	1.2 [1, 1.4]	1.4 [1.2, 1.6]	NS
A los 24 meses postrasplante	1.1 [0.9, 1.4]	1.5 [1.2, 1.6]	NS
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR (ml/min)			
Al mes postrasplante	74.1 [61.6, 85.3]	88 [83.2, 105.4]	0.04
Al diagnóstico de RAMA	47.9 [32.7, 63]	79.5 [39, 83.5]	NS
Al inicio del tratamiento	59.4 [37.1, 64.7]	40.7 [36.7, 80.8]	NS
Al mes post tratamiento RAMA	64.6 [55.6, 76.8]	40.2 [36.4, 45.8]	0.007
A los 3 meses post tratamiento RAMA	55.4 [49.8, 77.3]	35.8 [27.2, 46.4]	0.03
A los 12 meses post tratamiento RAMA	70.6 [53.9, 81.5]	29.7 [6, 53.7]	0.003
A los 3 meses postrasplante	82 [64.2, 90.5]	65.1 [57.5, 96]	NS
A los 6 meses postrasplante	74.8 [70.9, 80.1]	65.1 [50.5, 83.1]	NS
A los 12 meses postrasplante	74.7 [62.7, 86.7]	67.6 [51.3, 90.4]	NS
A los 24 meses postrasplante	74.6 [59.9, 93.6]	59.5 [59.4, 69.9]	NS
RAMA: Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos. *Las variables numéricas se expresan como mediana y rango inter-cuartilo.			

En la Figura 2 se observa el comportamiento de la creatinina en diferentes momentos evaluados. La creatinina al mes post tratamiento de RAMA ($p= 0.002$) podría ser un predictor pronóstico a 12 meses de seguimiento.

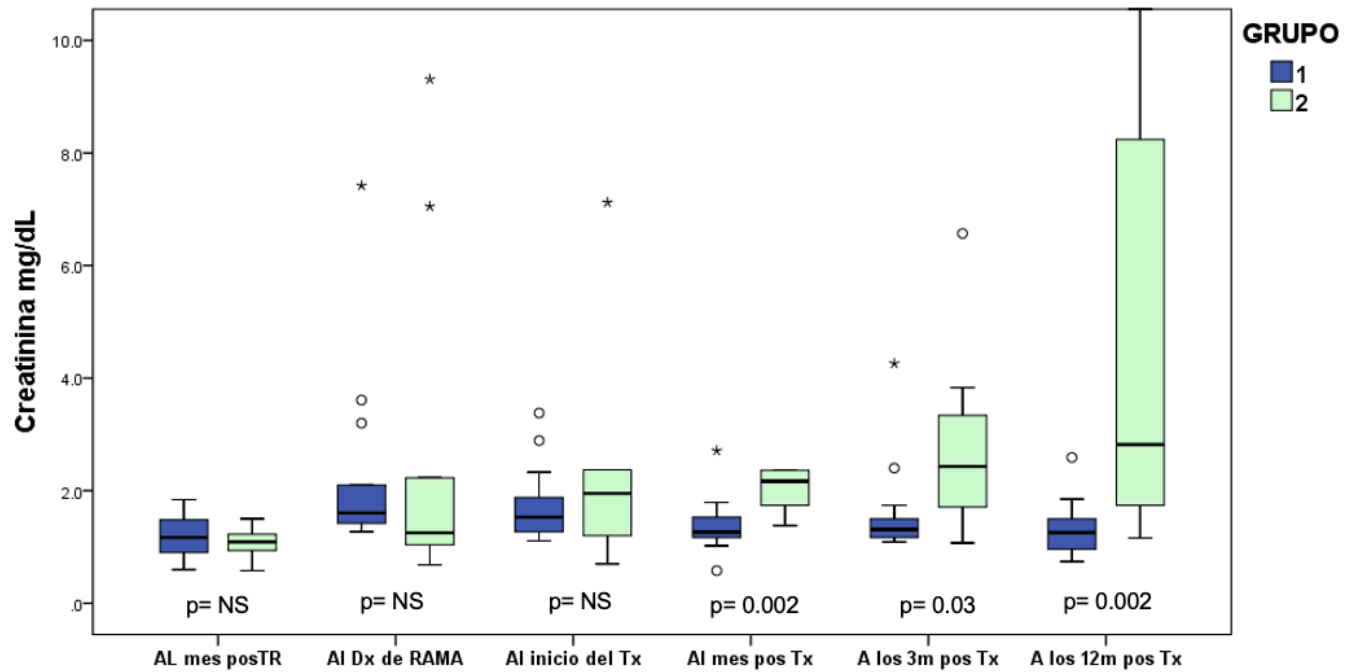


Figura 2: Evaluación de la función renal: creatinina.
Fuente: Expedientes.
Elaboración: Propia.

En la Figura 3 se aprecia el comportamiento de la Tasa de Filtrado Glomerular durante el seguimientos de ambos grupos. La TFG al mes ($p=0.007$), podría considerarse como un marcador a un año del tratamiento de RAMA.

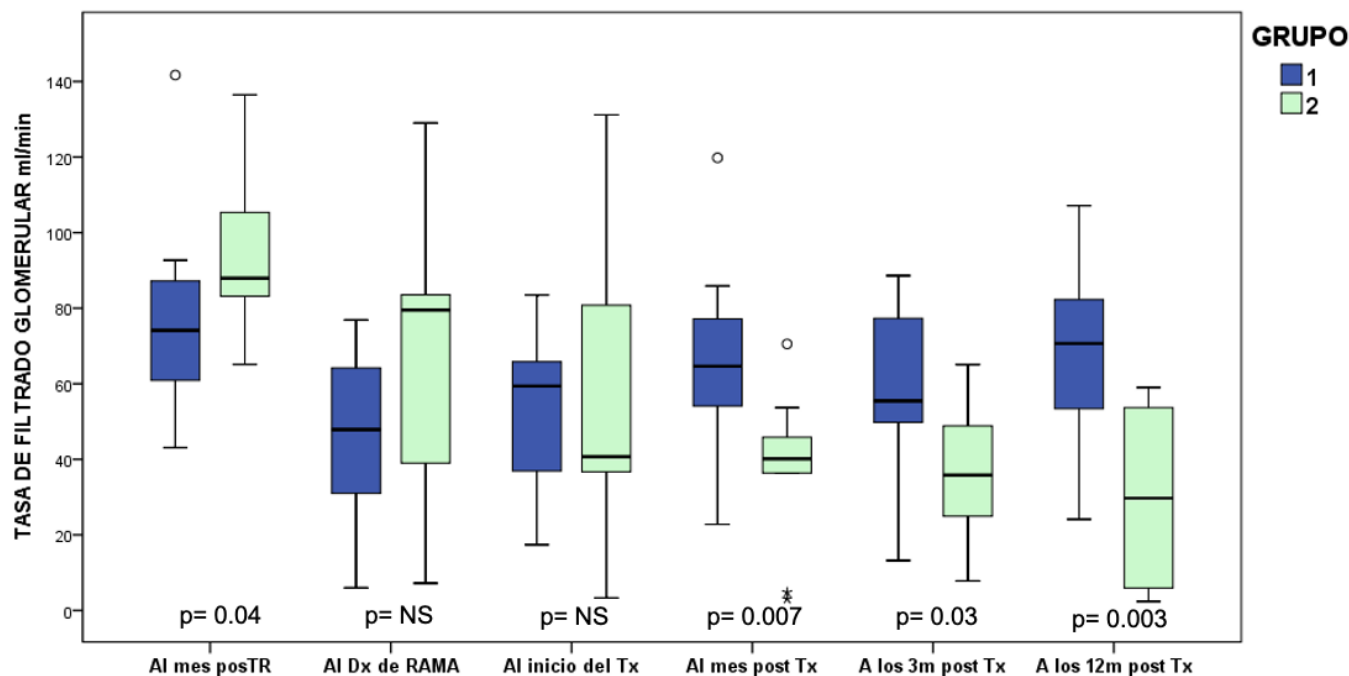


Figura 3: Evaluación de la función renal: Tasa de filtrado glomerular.

Fuente: Expedientes.

Elaboración propia.

En la Tabla 9 se presentan las diferentes modalidades de tratamiento que recibieron los pacientes en ambos grupos: bolos de esteroide (metilprednisolona), sesiones de plasmaféresis, rituximab o timoglobulina.

Sin embargo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Tabla 9. Tratamiento del Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos.			
VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
BOLOS DE ESTEROIDE	10 (71.4)	9 (100)	NS
PLASMAFÉRESIS	13 (92.7)	7 (77.8)	NS
Número de sesiones	3 [3, 5]	3 [2.5, 4]	NS
RITUXIMAB	9 (64.3)	6 (66.7)	NS
Dosis total (mg)	1000 [500, 1000]	1000 [1000, 1750]	NS
TIMOGLOBULINA	3 (21.4)	0 (0)	NS
*Las variables numéricas se expresan como mediana y rango intercuartilo.			

En la Tabla 10 se exponen los desenlaces de ambos grupos. En el grupo 1, 14.3% de los pacientes perdieron el injerto y en el grupo 2, 44.4%. En el grupo 1 fallecieron dos pacientes por infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Tabla 10. Desenlaces de los grupos.			
VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
PÉRDIDA DEL INJERTO	2 (14.3)	4 (44.4)	NS
DEFUNCIÓN	2 (14.3)	0	NS

En la Tabla 11 se señalan las características histopatológicas de la biopsia renal. Hubo una tendencia estadística en cuanto a la indicación de biopsia protocolizada, 7 pacientes (50%) del grupo 1 versus 1 paciente (11.1%) en el grupo 2, ($p= 0.06$). Respecto a la marginación de células inflamatorias en capilares peritubulares (ptc) se evaluó el porcentaje de cpt corticales con neutrófilos o células mononucleares; la puntuación ptc 2 ($>10\%$ con 5-10 células/ptc), fue significativa: 3 pacientes (21.4%) en el grupo 1 versus 6 pacientes (66.7%) en el grupo 2, ($p= 0.03$).

En relación al criterio cuantitativo para hialinosis arteriolar (ah) se evaluó la hialinosis circunferencial o no circunferencial.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje ah 0 (sin arterias con hialinosis): 13 pacientes (92.9%) en el grupo 1 versus 5 pacientes (55.6%) en el grupo 2, ($p= 0.04$); así como en la puntuación ah 2 (≥ 1 arteriola con hialinosis no circunferencial): 0 pacientes en el grupo 1 versus 4 pacientes (44.4%) en el grupo 2, ($p= 0.01$).

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en relación a la calidad de la biopsia, tubulitis, infiltrado inflamatorio intersticial, glomerulitis aguda del

Chávez Guzmán, S. E.

trasplante, C4d por inmunofluorescencia, inflamación vascular, glomerulopatía del trasplante, fibrosis intersticial, atrofia tubular, fibrosis subíntima, incremento de matriz mesangial, inflamación en el intersticio fibrótico, infiltrado inflamatorio total, IgG positivo y otros diagnósticos histológicos (alteraciones limítrofes, toxicidad por inhibidores de calcineurina, arteriopatía crónica del injerto).

Tabla 11. Características histopatológicas.

VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
BIOPSIA PROTOCOLIZADA	7 (50)	1 (11.1)	0.06
CALIDAD DE LA BIOPSIA			
No satisfactoria	4 (28.6)	1 (11.1)	NS
Limitada	3 (21.4)	2 (22.2)	NS
Adecuada	6 (42.9)	6 (66.7)	NS
TUBULITIS			
t 0	6 (42.9)	3 (33.3)	NS
t 1	6 (42.9)	6 (66.7)	NS
t 2	1 (7.1)	0 (0)	NS
t 3	1 (7.1)	0 (0)	NS
INFILTRADO INFLAMATORIO INTERSTICIAL			
i 0	6 (42.9)	3 (33.3)	NS
i 1	6 (42.9)	4 (44.4)	NS
i 2	0 (0)	1 (11.1)	NS
i 3	2 (14.3)	1 (11.1)	NS
GLOMERULITIS			
g 0	4 (28.6)	2 (22.2)	NS
g 1	4 (28.6)	5 (55.6)	NS
g 2	5 (35.7)	1 (11.1)	NS
g 3	1 (7.1)	1 (11.1)	NS
CÉLULAS INFLAMATORIAS EN CAPILARES PERITUBULARES			
ptc 0	2 (14.3)	2 (22.2)	NS
ptc 1	7 (50)	1 (11.1)	NS
ptc 2	3 (21.4)	6 (66.7)	0.03
ptc 3	2 (14.3)	0 (0)	NS
C4d POR INMUNOFLOURESCENCIA			
C4d 1	0 (0)	1 (33.3)	NS
C4d 2	4 (80)	2 (66.7)	NS
C4d 3	1 (20)	0 (0)	NS
HIALINOSIS ARTERIOLAR			
ah 0	13 (92.9)	5 (55.6)	0.04
ah 1	0 (0)	0 (0)	NS
ah 2	0 (0)	4 (44.4)	0.01
ah 3	1 (7.1)	0 (0)	NS
INFLAMACIÓN VASCULAR			
v 0	13 (92.9)	9 (100)	NS
v 1	1 (7.1)	0 (0)	NS
GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE			
cg 0	13 (92.9)	8 (88.9)	NS
cg 1	0 (0)	0 (0)	NS
cg 2	0 (0)	1 (11.1)	NS
cg 3	1 (7.1)	0 (0)	NS
FIBROSIS INTERSTICIAL			
ci 0	10 (71.4)	4 (44.4)	NS
ci 1	4 (28.6)	5 (55.6)	NS

Tabla 11. (Continuación.)

ATROFIA TUBULAR				
	ct 0	8 (57.1)	4 (44.4)	NS
	ct 1	5 (35.7)	3 (33.3)	NS
	ct 2	1 (7.1)	2 (22.2)	NS
FIBROSIS SUBÍNTIMA				
	cv 0	12 (85.7)	9 (100)	NS
	cv 1	1 (7.1)	0 (0)	NS
	cv 2	1 (7.1)	0 (0)	NS
INCREMENTO DE MATRIZ MESANGIAL				
	mm 0	14 (100)	9 (100)	NS
INFLAMACIÓN EN EL INTERSTICIO FIBRÓTICO				
	i-IFTA 0	10 (90.9)	8 (100)	NS
	i-IFTA 1	1 (9.1)	0 (0)	NS
INFILTRADO INFLAMATORIO TOTAL				
	ti 0	8 (57.1)	4 (44.4)	NS
	ti 1	4 (28.6)	3 (33.3)	NS
	ti 2	2 (14.3)	0 (0)	NS
	ti 3	0 (0)	2 (22.2)	NS
IgG (+)		2 (14.3)	2 (22.2)	NS
OTROS DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS				
	Alteraciones limítrofes	5 (35.7)	4 (44.4)	NS
	Toxicidad por IC	3 (21.4)	2 (22.2)	NS
	Arteriopatía crónica del injerto	2 (14.3)	0 (0)	NS
	Fibrosis intersticial y atrofia tubular	5 (35.7)	4 (44.4)	NS
IC: Inhibidores de Calcineurina.				

Discusión

En nuestro estudio se encontró una incidencia de Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos (RAMA) de 23.6%, cifra mayor a la reportada por Seija et al., (2017) que reportan la incidencia global del 5 al 10%, pudiendo llegar al 35% en grupos de alto riesgo inmunológico.

Un dato importante a considerar es que en el grupo de respuesta al tratamiento de RAMA observamos que el 50% fueron biopsias protocolizadas; es decir, fueron pacientes en los que se efectuó la biopsia sin presentar elevación de la creatinina. En comparación con los que no respondieron al tratamiento, donde el 89.9% fue biopsia indicada; es decir, pacientes con disfunción del injerto.

Por lo cual, la biopsia protocolizada podría ayudar en el diagnóstico temprano del RAMA subclínico y por ende disminuir el rechazo clínico, así como conservar la función del injerto.

El RAMA subclínico es usualmente diagnosticado a través de:

- 1) Biopsia protocolizada.
- 2) Biopsia indicada en pacientes con seguimiento de título de anticuerpos.

En este último caso, la biopsia se indica cuando un paciente desarrolla nuevos anticuerpos contra antígenos del donador, o bien cuando los títulos de dichos anticuerpos se elevan en el seguimiento.

Parajuli et al., (2019) compararon en la Universidad de Wisconsin a los pacientes con RAMA clínico (biopsia indicada: aumento mayor al 25% de la creatinina basal o proteína urinaria a creatinina mayor a 0.5 si el valor basal era menor a 0.5, o Chávez Guzmán, S. E.

que se haya duplicado al momento de detectar anticuerpos específicos contra el donador de novo si el valor basal era mayor o igual a 0.5) y RAMA subclínico (biopsia protocolizada por detección de anticuerpos específicos contra el donador: de novo, pretrasplante o un aumento mayor al 50%; pero con una función renal estable).

Nuestro estudio es similar al de Parajuli et al., (2019) porque de los que tuvieron respuesta al tratamiento la mayoría tenían rechazo subclínicos (rechazo en biopsia protocolizada).

En cuanto a las características basales del estudio de Parajuli et al., (2019), su población era de mayor edad en los de RAMA subclínico (48.4 ± 16.6 años) que en los de RAMA clínico (39.2 ± 15.8 años), se parece al de nosotros donde el que tenía respuesta clínica (casos donde la mayoría eran rechazo subclínico o rechazos diagnosticados en biopsias protocolizadas) era de mayor edad que en el grupo que no respondió (casos donde la biopsia tenía una indicación): 32 [28.5, 38.3] y 26 [26, 31] años, respectivamente. Por ello, podemos considerar que a menor edad hay mayor riesgo inmunológico.

Parajuli et al., (2019) encontraron en su estudio que el tiempo desde el trasplante renal hasta el diagnóstico de RAMA fue significativamente menor en el RAMA subclínico (55.2 ± 69.9 meses) comparado con el de RAMA clínico (94.2 ± 75.0 meses).

En nuestro estudio fue similar: la mediana y el rango intercuartilo en el grupo con respuesta al tratamiento (rechazo subclínico: la mayoría fueron rechazos diagnosticados en biopsias protocolizadas) fue 13.6 [5.5, 65.1] meses, y en el grupo que no respondió al tratamiento (casos donde la biopsia tenía una indicación) fue 46.6

Chávez Guzmán, S. E.

[13.9, 59.2] meses. Sin embargo; no fue estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño de la muestra de nuestro estudio.

En cuanto a la función renal al último seguimiento que fue de 29.5 ± 16.8 meses, Parajuli y cols (2019) encontraron en el grupo con RAMA subclínico la creatinina era de 1.4 ± 0.5 mg/dl comparado con el nuestro a los 12 meses post tratamiento en el grupo con respuesta al tratamiento ($1.2 [1, 1.4]$ mg/dl).

La tasa de filtrado glomerular que encontraron Parajuli et al., (2019) al final del seguimiento en el RAMA subclínico fue de 49.6 ± 17.4 ml/min/1.73 m² y en nuestro grupo con respuesta al tratamiento fue de $70.6 [53.9, 81.5]$ ml/min.

Mella et al., (2018) evaluaron la respuesta al tratamiento con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab. A los 12 meses de tratamiento, tuvieron una creatinina con mediana de 2 mg/dl, en nuestro grupo con respuesta al tratamiento fue de $1.3 [1, 1.5]$ mg/dl. Respecto a la TFG, ellos encontraron de 42 ml/min a los 12 meses post tratamiento, nosotros en el grupo que respondió al tratamiento fue mayor $70.6 [53.9, 81.5]$ ml/min.

Respecto a la respuesta al tratamiento Kim et al., (2013) evaluaron la respuesta al tratamiento de RAMA a 12 meses de seguimiento, utilizando diferentes opciones de tratamiento:

1) Inmunoglobulina intravenosa a dosis alta + Rituximab.

Dos de cuatro pacientes tuvieron respuesta adecuada.

2) Inmunoglobulina intravenosa + Rituximab + Bortezomib.

Uno de dos pacientes tuvo respuesta adecuada.

Chávez Guzmán, S. E.

3) Plasmaféresis (3 a 6 sesiones) + inmunoglobulina intravenosa a dosis bajas + Rituximab + Bortezomib.

Tres de tres pacientes tuvo respuesta adecuada.

En nuestro estudio, 92.7% del grupo que tuvo respuesta adecuada al tratamiento tuvo sesiones de plasmaféresis, en comparación con el que no respondió.

Propuesta De Investigación

Si bien los resultados encontrados en la presente investigación son importantes, habrá que mencionar que la muestra analizada en nuestra revisión es pequeña (23 pacientes), habrá que incrementarla para demostrar más rotundamente nuestros hallazgos.

Además de que tuvimos la limitante de no poder acceder a todo el archivo clínico del hospital debido al cambio de domicilio.

Finalmente, cabe destacar que la presente pandemia por COVID-19 nos limitó mucho el acceso al archivo del hospital, ya que el Hospital General “Dr. Miguel Silva” fue el primero de Morelia en convertirse en Hospital COVID.

Conclusiones

Se validó la hipótesis alterna, la cual menciona que la función del injerto renal a 12 meses post-rechazo de pacientes con RAMA y respuesta inmediata al tratamiento es superior a la de aquellos sin respuesta al tratamiento del rechazo.

Los pacientes con RAMA y respuesta al tratamiento tuvieron mejor un desenlace, y esto se explica parcialmente porque la mitad de ellos tenían rechazo subclínico (biopsias protocolizadas), fueron de mayor edad, compartían un haplotipo y tuvieron menos tiempo en diálisis.

La creatinina y la tasa de filtrado glomerular al mes post tratamiento podrían ser un marcador pronóstico de función renal a 12 meses post-rechazo.

La biopsia protocolizada ayuda a establecer un diagnóstico temprano de RAMA subclínico y se asocia a una mejor función del injerto en el seguimiento.

Referencias Bibliográficas

- An, G., Yun, J., Hong, Y., Khvan, M., Chung, B. y Choi, B. (2014). The effect of combination therapy with rituximab and intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients. *J Immunol Res.* 14(82)27-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741626/> DOI: 10.1155/2014/828732
- Baldwin, W., Valujskikh, C y Fairchild, R. (2016). Mechanisms of antibody-mediated acute and chronic rejection of kidney allografts. *Curr Opin Organ Transplant*, 21(1):7-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701597/> DOI: 10.1097%2FMOT.0000000000000262
- Böhming, G., Eskandary, F., Doberer, K. y Halloran, P. (2019). The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int*, 32(8):775-788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955215/> DOI: 10.1111/tri.13436
- Chong, A. (2020). Mechanisms of organ transplant injury mediated by B cells and antibodies: Implications for antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*, 20(4):23-32. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15844> DOI: 10.1111/ajt.15844
- Colvin, R.. (2007). Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 18(4):1036-56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360947/> DOI: 10.1681/ASN.2007010073.
- Degner, K., Wilson, N., Reese, S., Parajuli, S., Aziz, F. y Garg, N. (2020). Short-Term Immunopathological Changes Associated with Pulse Steroids/IVIg/Rituximab Therapy in Late Kidney Allograft Antibody Mediated Rejection. *Kidney360*, 1(5):389-398. <https://kidney360.asnjournals.org/content/1/5/389/tab-article-info> DOI:10.34067/KID.0001082019
- Garces, J., Giusti, S., Staffeld-Coit, C., Bohorquez, H., Cohen, A. y Loss, G. (2017). Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*, 17(1):46-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349636/>
- Hernández, E., Oropeza, I., Dávila, J., Sánchez, A., Navarro, L. y Noriega, L. (2013). Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal. *Rev*
- Chávez Guzmán, S. E.

- Invest Clin*, 65(5):412-419. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2013/nn135g.pdf>
- Kim, M., Kwon, H., Park, H., Koo, T., Jeong, J y Jeon, H. (2013). Outcomes of combination therapy for chronic antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Nephrology*, 18(12):820-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033843/> DOI: 10.1111/nep.12157.
- Kim, M., Martin, S., Townsend, K. y Gabardi, S. (2014). Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*, 733-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753207/> DOI: 10.1002/phar.1426.
- Meehan, S., Siegel, C., Aronson, A., Bartosh, S., Thistlethwaite, J. y Woodle, E. (1999). The relationship of untreated borderline infiltrates by the Banff criteria to acute rejection in renal allograft biopsies. *J Am Soc Nephrol*, 10(8):1806-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446950/>
- Mella, A., Gallo, E., Messina, M., Caorsi, C., Amoroso, A. y Gontero, P. (2018). Treatment with plasmapheresis, immunoglobulins and rituximab for chronic-active antibody-mediated rejection in kidney transplantation: Clinical, immunological and pathological results. *World J Transplant*, 8(5):178-187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211026/> DOI: 10.5500/wjt.v8.i5.178.
- Molina, J., Navas, A., Agüera, M. y Rodríguez, A. (2018). Avances en inmunología del trasplante renal. *NefroPlus*, 10(2):11-19. <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-avances-inmunologia-del-trasplante-renal-X1888970018633756>
- Montgomery, R., Loupy, A. y Segev, D. (2018). Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. *Am J Tansplant*, 18(Suppl.3):3-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292861/> DOI: 10.1111/ajt.14584.
- Morales R. (2011). *Relación de la presencia de anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo de pacientes con trasplante renal de la UMAE HE del Centro Nacional Siglo XXI* [Tesis de Especialidad, Universidad Nacional Autónoma de México]. <http://repositorio.unam.mx/contenidos/relacion-de-la-presencia-de-anticuerpos->

- anti-hla-y-rechazo-agudo-en-pacientes-con-trasplante-renal-de-la-umae-he-del-cent-308646?c=B09wRe&d=false&q=*&i=1&v=0&t=search_0&as=0
- Mosquera, J. y Vázquez, E. (2011). Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología*, 31(4):382-91. <https://www.revistanefrologia.com/es-criterios-diagnosticos-rechazo-mediado-por-articulo-X0211699511052294> DOI:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10740
- Nankivell, B. y Alexander, S. (2010). Rejection of the kidney allograft. *N Engl J*, 363(15):1451-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20925547/> DOI: 10.1056/NEJMr0902927.
- Parajuli, S., Joachim, E., Alagusundaramoorthy, S., Blazel, J., Aziz, F., Garg, N. (2019). Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation*, 103(8):1722-1729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507740/> DOI: 10.1097/TP.0000000000002566.
- Pérez, A., Mármol, A., Pérez, J., Herrera, M., Parodis, Y. y Molina, S. (2005). La biopsia en el trasplante renal: Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el Instituto de Nefrología. *Rev cubana med*, 22(5-6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232005000500006&lng=es.
- Redondo, D. (2018). *Monitorización sérica e histológica del rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal* [Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona]. https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2018/hdl_10803_650402/drp1de4.pdf
- Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-van, M., Haas, M., Henriksen, K y Horsfield, C. (2018). A 2018 Reference Guide to the Banff Clasification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 102(11):1795-1814. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028786/> DOI: 10.1097/tp.0000000000002366
- Seija, M., Nin, M., Astesiano, R., Coitiño, R., Santiago, J. y Ferrari, S. (2017). Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam*, 14(4):119-130. <https://www.elsevier.es/es-revista-nefrologia-latinoamericana-265-articulo-rechazo-agudo-del-trasplante-renal-S2444903217300495> DOI: 10.1016/j.nefrol.2017.10.001

Surendra, M., Raju, S., Raju, N., Chandragiri, S., Mukku, K. y Uppin, M. (2016). Rituximab in the treatment of refractory late acute antibody-mediated rejection: Our initial experience. *Indian J Nephrol*, 26(5):317-321.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015507/>

Anexos

1. Hoja de Recolección de Datos:



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre: _____ **Iniciales:** _____ **Género:** _____ **Edad:** _____

Exp: _____ **DM2:** Sí _____ No _____ **HD:** _____ **DP:** _____ **Meses:** _____ **Donador:** VR _____ VNR _____ Cadavérico _____

Causa de Enfermedad Renal Crónica: _____ **Historia de sensibilización:** _____

Diabetes mellitus _____ Transfusiones: Cuántos _____

Desconocida _____ Embarazo: Cuántos _____

Hipertensión Arterial Sistémica: _____ Trasplante previo: Cuántos _____

Glomerulopatías: _____ **Haplotipos:** 0 _____ 1 _____ 2 _____

Nefritis lúpica: _____ **Similitud antigénica:** Compartidos _____ Analizados _____

Enf. Renal poliquística _____ **PRA para moléculas clase I:** _____ % **PRA para moléculas clase II:** _____ %

Otras: _____ **Inducción:** Basiliximab _____ MP _____ AMF _____

Inhibidor de calcineurina: Tacrolimus _____ Ciclosporina _____ **mTOR:** Sirolimus _____ Everolimus _____

Fecha del trasplante: _____

Fecha de RAMA: _____

	DSA	MFI
DSA-1		
DSA-2		
DSA-3		
DSA-4		
DSA-5		

	Creatinina	TFG
Al mes postrasplante		
Al diagnóstico de RAMA		
Al inicio del tx de RAMA		
Al mes post-Tx RAMA		
A los 3 meses post-Tx RAMA		
A los 12 meses post-Tx RAMA		
A los 3 meses postrasplante		
A los 6 meses postrasplante		
A los 12 meses postrasplante		
A los 24 meses postrasplante		

Tipo de tratamiento recibido:

Bolos de esteroide Fecha _____ Dosis _____

Plasmaféresis Fecha _____ Dosis _____

Rituximab Fecha _____ Dosis _____

Timoglobulina Fecha _____ Dosis _____

Fecha de la BRP: _____ **Dx histológico:** _____

Calidad: t: _____ i: _____ g: _____ ptc: _____ C4d: _____ ah: _____ v: _____ cg: _____ ci: _____ ct: _____ cv: _____ mm: _____ tj: _____

IgG: _____ **Otros dx histológicos:** Alteraciones limítrofes _____ Toxicidad por IC _____ Otros: _____

Respuesta adecuada al tx: Sí _____ No _____ **Pérdida del injerto:** Sí _____ No _____ **Defunción:** Sí _____ No _____

2. Aprobación Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva":

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" Oficina COMITÉS DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVESTIGACION No. de oficio 5009/178/20 Expediente Asunto PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO
--	---

"2020, AÑO DEL 50 ANIVERSARIO LUCTUOSO DEL GENERAL LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO"

Morelia, Michoacán, 17 de diciembre del 2020.

C. MPSS. SARA ELENA CHÁVEZ GUZMAN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
P R E S E N T E.

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y **APROBARON** su proyecto de investigación número 553/01/20 titulado:

"RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL A LARGO PLAZO"

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.

ATENTAMENTE


DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
 PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
 DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

 Ccp. Dr. Carlos Arturo Arreola Martínez - Dirección de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
 Ccp. minúscula
**COMITÉ DE ETICA EN
INVESTIGACIÓN**
 HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 CARO JFLB sev.
 SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN


DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
 INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
 GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
 HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
 SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi

*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa

3. Enmienda Autorizada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva":

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" Sub-dependencia Oficina COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E No. de oficio 5009/013/21 Expediente Asunto:
--	--

ENMIENDA AUTORIZADA

Morelia, Michoacán, 12 de marzo del 2021.

C. MPSS. SARA ELENA CHÁVEZ GUZMÁN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
P R E S E N T E.

Por este conducto les informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", **AUTORIZAN LA ENMIENDA** hecha a su proyecto de investigación número 553/01/20 titulado: "RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL A LARGO PLAZO", quedando de la siguiente manera "FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL DE PACIENTES CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO COMPARADO CON PACEINTES SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL RECHAZO", así como la pregunta de investigación, hipótesis, objetivo general y objetivos específicos.

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

cm

DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN
C.c.p. minuta
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

CARO*JFLB*sev.

ATENTAMENTE

JFLB

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITE DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi
*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa

4. Aprobación Comité de Investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Vasco de Quiroga:

Escuela de Medicina

ASUNTO	Dictamen de proyecto de investigación
OFICIO	044/2020
OFICINA	Coordinación técnica de investigación
REFERENCIA	MED/CTI/044

MPSS SARA ELENA CHÁVEZ GUZMÁN
Presente

Por este medio se le informa que su proyecto de investigación titulado **“Respuesta inmediata al tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y su asociación con la función del injerto renal a largo plazo, en el Hospital General Dr. Miguel Silva”** el cual fue presentado en sesión ordinaria el día 19 de noviembre del año en curso, ante la presencia de sus integrantes: Dra. Mercedes Piedad de León Bautista, DCE. María del Carmen Ramírez Medel, Dra. Julieta de la Vega Calderón, Dra. Oliva Mejía Rodríguez, quienes hicieron la evaluación pertinente y acordaron de manera unánime que fuera

APROBADO CON OBSERVACIONES

Ya que es necesario atender las modificaciones solicitadas por el comité de investigación en apego al rigor metodológico, y la calidad científica necesarios en un proyecto de investigación. Dichos cambios deben ser presentados al comité de investigación en la próxima sesión. Debe revisar sus antecedentes de forma clara, y documentarse sobre sus temas de investigación, además se requiere presencia del asesor para el próximo evento.

De esta manera, queda registrado ante el comité de investigación y la coordinación técnica de investigación de la escuela de medicina con el número 014-20.

Se extiende la presente para los fines que el interesado considere convenientes, en la ciudad de Morelia, Michoacán, a los veinticinco días del mes de noviembre del año dos mil veinte.

ATENTAMENTE

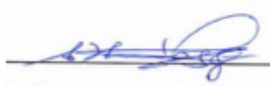
EDUCERE IN VERITATE

Dr. J. Jesús Salgado Hernández Presidente honorario del comité de investigación y Decano Director de la escuela de medicina.	DCE. Julieta de la Vega Calderón Secretario del comité de investigación
--	--

c.c.p Archivo

5. Aprobación Comité de Bioética de la Escuela de Medicina de la Universidad

Vasco de Quiroga:

	
Fecha:	9 de enero 2021
	Morelia, Michoacán
ESTUDIANTE DE LA ESCUELA DE MEDICINA	
Por medio de la presente, quienes suscriben, hacen de su conocimiento el dictamen de su proyecto de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioética de la Escuela de Medicina.	
Título del trabajo	Respuesta inmediata al tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y su asociación con la función del injerto renal a largo plazo, en el Hospital General Dr. Miguel Silva.
No. De folio del trabajo	014-20
Después de deliberar los miembros del comité decidieron otorgar el siguiente dictamen: encargados de la revisión de dicho proyecto, se acordó otorgar el siguiente dictamen:	
APROBADO: (X)	NO APROBADO: ()
Anexo a este documento se hace entrega de las observaciones que tendrá que atender, para las siguientes revisiones a las que se someta su proyecto.	
ATENTAMENTE	
	
J. IGNACIO HERNÁNDEZ CARRILLO PRESIDENTE	MIRIAM ÁLVAREZ RAMÍREZ SECRETARIO
c.c.p. Dra. Julieta de la Vega Calderón. Coordinación Técnica de Investigación de la Escuela de Medicina	
Comité de Bioética de la Escuela de Medicina Universidad Vasco de Quiroga	

6. Aprobación de Resultados Finales por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”:

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	<table border="1"> <tr> <td>Dependencia</td> <td>SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"</td> </tr> <tr> <td>Sub-dependencia</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oficina</td> <td>COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVEST.</td> </tr> <tr> <td>No. de oficio</td> <td>5009/037/21</td> </tr> <tr> <td>Expediente</td> <td></td> </tr> </table> Asunto: Aprobación de resultados finales de proyecto de investigación	Dependencia	SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN		HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"	Sub-dependencia		Oficina	COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVEST.	No. de oficio	5009/037/21	Expediente	
Dependencia	SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN												
	HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"												
Sub-dependencia													
Oficina	COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E INVEST.												
No. de oficio	5009/037/21												
Expediente													

"2021, año de la Independencia"

Atapaneo, Michoacán, 27 de junio del 2021.

**C. MPSS. SARA ELENA CHÁVEZ GUZMÁN
MÉDICO PASANTE EN SERVICIO SOCIAL
PRESENTE.**

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva" y de acuerdo a la Ley de Salud, el Reglamento de Investigación y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano. Revisaron el informe técnico descriptivo final de su protocolo de investigación 553/01/20 titulado:

“FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL DE PACIENTES CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RESPUESTA INMEDIATA AL TRATAMIENTO COMPARADO CON PACIENTES SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL RECHAZO”.

Otorgando su aceptación para su difusión y/o publicación de resultados ya que cumple con todos los criterios éticos y metodológicos.

Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.

ATENTAMENTE

DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

**COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**

C.o.p. Dra. Miriam Patricia Martínez Medina - Subdirectora de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
C.o.p. migutano
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
CARO JFLB sev.

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITE DE INVESTIGACIÓN

Hospital General "Dr. Miguel Silva"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi
"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa"