

## Artículo de revisión

# Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas



Mariana Seija<sup>a,b</sup>, Marcelo Nin<sup>a</sup>, Rossana Astesiano<sup>a</sup>, Rúben Coitiño<sup>a</sup>, José Santiago<sup>a</sup>, Soledad Ferrari<sup>a</sup>, Oscar Noboa<sup>a,\*</sup> y Francisco González-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup> Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2017

Aceptado el 29 de octubre de 2017

On-line el 29 de noviembre de 2017

#### Palabras clave:

Rechazo agudo

Rechazo mediado por Anticuerpos

Trasplante renal

### R E S U M E N

La principal meta en el trasplante renal es lograr la mayor y mejor sobrevida del injerto y del paciente, en parte optimizando la tolerancia inmunológica del injerto. El rechazo agudo disminuye la sobrevida del injerto. El objetivo de esta revisión es realizar una aproximación clínica al diagnóstico de rechazo agudo, los principales cambios de la clasificación y sus alternativas terapéuticas.

El diagnóstico de daño renal agudo en el trasplante renal resulta un desafío, dada la variabilidad de la creatinina sérica relacionada con la titulación de fármacos inmunosupresores y el estado de volemia. La creatinina sérica es un marcador poco sensible y específico de rechazo agudo.

El diagnóstico de rechazo se realiza utilizando los criterios de Banff. Los criterios para el rechazo mediado por células T no ha tenido cambios significativos en los últimos 10 años. Sin embargo, la categoría de rechazo mediado por anticuerpos se modificó en 2013 agregando el rechazo mediado por anticuerpos C4d negativo. Para el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos se requieren 3 pilares en forma concomitante: lesiones histológicas, evidencia de interacción anticuerpos-endotelio y anticuerpos donante específico.

La evidencia científica para el tratamiento del rechazo es escasa. El tratamiento del rechazo celular no ha cambiado en las últimas décadas y se realiza basándose en corticoides y/o timoglobulina. El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos se basa en la remoción de anticuerpos por inmunoadsorción o recambios plasmáticos terapéuticos, con gran variabilidad entre los grupos en cuanto a tratamientos complementarios (esteroides, gammaglobulina polivalente humana, bortezomib, rituximab o eculizumab) a fin de detener su producción.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [onoboa@hc.edu.uy](mailto:onoboa@hc.edu.uy) (O. Noboa).

<https://doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.10.001>

2444-9032/© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Acute Rejection after Renal Allograft: Diagnosis and Treatment

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Acute rejection  
Antibody mediated rejection  
Renal transplantation

The main aim of renal transplantation is to achieve the longest patient and graft survival, in part by optimising immunological tolerance of the graft. Acute rejection decreases graft survival in the long term. The aim of this review is to describe the diagnosis criteria for acute rejection, the new classification tools, and its therapeutic alternatives.

The diagnosis of acute kidney injury (AKI) in renal transplantation is a challenge, given the variability of serum creatinine results related to the titration of immunosuppressive drugs and the volume status. Serum creatinine as a biomarker of acute rejection has a low sensitivity and specificity.

The diagnosis of rejection is made using the Banff criteria. The criteria for T-cell mediated rejection have not changed significantly in the past 10 years. However, the category of antibody-mediated rejection was modified in 2013 by adding rejection mediated by C4d-negative antibodies. For the diagnosis of antibody-mediated rejection, 3 main factors are required concomitantly: histological lesions, evidence of antibody-endothelium interaction, and specific donor antibodies.

The quality of the evidence for the different options available for rejection treatment is low. The treatment of cellular rejection has not changed in the last decades and is based on corticosteroids and / or thymoglobulin. Treatment of antibody-mediated rejection is based on the removal of antibodies by immunoadsorption or plasmapheresis, with great variability between transplant centres in terms of complementary treatments (steroids, polyvalent human gammaglobulin, bortezomib, rituximab and/or eculizumab) in order to prevent their production.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En América Latina el número de trasplantes renales continúa en aumento con una tasa creciente<sup>1</sup>. La principal meta a largo plazo en el trasplante renal es lograr la tolerancia inmunológica del injerto. A pesar de los avances en investigación, el trasplante sigue requiriendo del uso de medicación inmunosupresora para evitar el rechazo, con el consiguiente aumento de los efectos adversos. El rechazo es una de las complicaciones más temidas en el trasplante. 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<sup>2,3</sup>.

El rechazo es gatillado por la presentación de aloantígenos al sistema inmune del receptor, con el consiguiente daño inmunomediado. El diagnóstico de rechazo agudo es de sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica puede estar dada por un episodio de injuria renal aguda (IRA) sin claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregidos otros factores. En el rechazo subclínico la IRA está ausente y el diagnóstico se realiza por biopsias de protocolo o seguimiento<sup>4-6</sup>.

Se ha clasificado el rechazo según las características histológicas y con un correlato patogénico en rechazo celular y humoral. El rechazo celular ha disminuido su incidencia luego de la introducción de tacrolimus y micofenolato. Sin embargo, la supervivencia de los injertos no ha cambiado en los últimos 20 años, siendo la principal causa de pérdida de los injertos

el rechazo humoral crónico<sup>7,8</sup>. Algunos sostienen una visión unicista, en la que ambas formas son un extremo en la escala de un mismo proceso, pero probablemente sean posibles múltiples situaciones intermedias<sup>9</sup>.

El objetivo de esta revisión es realizar una aproximación clínica al diagnóstico de rechazo agudo, los principales cambios de la clasificación y sus alternativas terapéuticas.

## Diagnóstico diferencial de injuria renal aguda en el trasplante

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<sup>10,11</sup>.

El diagnóstico de IRA en el trasplante renal resulta un desafío, dada la variabilidad frecuente de la creatinina sérica, vinculada a la titulación de fármacos inmunosupresores y el estado de volemia. No existe un criterio diagnóstico específico para el diagnóstico de IRA en el trasplante renal, RIFLE y AKIN no han sido validados en trasplante<sup>11</sup>. Trabajos retrospectivos utilizando dichos criterios muestran que los episodios de IRA se asocian a una peor sobrevida del injerto<sup>12,13</sup>.

Los trasplantados renales son susceptibles a desarrollar IRA dado que la «reserva» funcional renal se encuentra disminuida. La capacidad de respuesta está alterada por la reducción de la masa renal y el uso de inhibidores de la calcineurina<sup>14</sup>.

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<sup>10</sup>. 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. En la [tabla 1](#) se resume las principales causas de IRA. Las etiologías varían de frecuencia según el momento del trasplante. La incidencia de rechazo agudo es mayor en los primeros 6 meses, mientras que el rechazo crónico aumenta luego del año, en especial en el subgrupo de alto riesgo inmunológico<sup>10</sup>.

### Diagnóstico de rechazo. Clasificación de Banff

El diagnóstico de rechazo es histológico, utilizando los criterios de Banff. Dicha clasificación se revisa cada 2 años, la última actualización se realizó en 2015 y se celebró en marzo 2017 una nueva reunión<sup>15</sup>. La ventaja de utilizar la clasificación de Banff es su correlato patogénico y pronóstico. Es así que la clasificación de rechazo con un criterio temporal en hiperagudo, agudo y crónico se ha sustituido por la clasificación de Banff<sup>16-18</sup>.

La biopsia renal debe realizarse ecoguiada en tiempo real, se considera una muestra como adecuada cuando contiene al menos 10 glomérulos y al menos 2 arterias, mientras que

el requerimiento mínimo son 7 glomérulos y una arteria<sup>19</sup>. Se deben realizar todas las técnicas con microscopía óptica, inmunofluorescencia para Ig y complemento, C4d ya sea por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Se reconocen 2 categorías histológicas en Banff: el rechazo mediado por células y el rechazo mediado por anticuerpos, agregando el término rechazo mixto cuando coexisten ambos<sup>20-22</sup>.

### Rechazo mediado por células T

El rechazo mediado por células T se caracteriza por infiltración fundamentalmente de macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio. Según la clasificación de Banff las principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo mediado por células T incluyen la inflamación intersticial (i), la tubulitis (t) y la arteritis de la íntima (v), cuya definición se realizó de forma arbitraria y por consenso en 1997, como se observa en la [tabla 2](#). Dentro de la categoría de rechazo mediado por células T encontramos el rechazo agudo y crónico<sup>16,19,21,23</sup>. La clasificación de rechazo mediado por células no ha tenido cambios significativos en los últimos 10 años<sup>16-19,21,23,24</sup>.

El hallazgo más usual es el infiltrado túbulo-intersticial de linfocitos T y macrófagos, y en menor número de linfocitos B, células plasmáticas y eosinófilos, edema intersticial

**Tabla 1 – Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal**

Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal		
Prerrenal	Renal	Posrenal
Alteración de la hemodinamia intrarrenal:		
AINE	Vascular	Compresión extrínseca de uréter
IECA/ARA II	Trombosis de arteria renal o vena renal <sup>a</sup>	Linfocela <sup>a,b</sup>
Hipercalcemia	Microangiopatía trombótica	Urinoma <sup>a,b</sup>
Hipovolemia		Hematoma <sup>a,b</sup>
Diarrea	Injuria renal aguda isquémica <sup>a</sup>	Absceso <sup>a,b</sup>
Vómitos	Inhibidores de la calcineurina	
Poliuria		
Baja ingesta hídrica	Immunológicas:	Estenosis ureteral <sup>b</sup>
Estenosis de la arteria renal	Rechazo agudo celular/humoral <sup>b</sup>	Litiasis/coágulos
	Rechazo crónico <sup>c</sup>	
	Recurrencia de la enfermedad de base <sup>c</sup>	Hipertrofia prostática
	Glomerulopatía de novo	Otras
	Infeciosa	
	Infeción urinaria	
	Nefropatía BK <sup>b,c</sup>	
	Injuria tóxica:	
	Anfotericina B, aminoglucósidos, otros antibióticos, contraste,	
	Inhibidores de la calcineurina	
	Nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina II.

<sup>a</sup> Más frecuente 1.<sup>a</sup> semana.

<sup>b</sup> Más frecuente entre 1.<sup>a</sup> semana-6 meses.

<sup>c</sup> Más frecuente luego de los 6 meses.

**Tabla 2 – Principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo celular y categorías de la clasificación de rechazo mediado por células T**

Principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo celular		
Inflamación intersticial (i): % de inflamación en regiones no escleróticas		0: < 10 1: 10-25 2: 26-50 3: > 50
Tubulitis (t): células mononucleadas por túbulo		0: 0 1: 1-4 2: 5-10 3: > 10
Arteritis de la íntima (v): % de la luz con inflamación		0: 0 1: < 25 2: ≥ 25 3: Transmural o necrosis
Categorías de la clasificación de rechazo mediado por células T		
Categorías de rechazo mediado por células T agudo	IA IB IIA IIB III	Inflamación intersticial (> 25% en áreas no escleróticas i2 o i3) con tubulitis moderada (t2) Inflamación intersticial (> 25% en áreas no escleróticas i2 o i3) con tubulitis severa (t3) Leve a moderada arteritis intimal (v1) con o sin inflamación intersticial y tubulitis Arteritis severa intimal > 25% del área luminal con o sin inflamación intersticial y tubulitis Arteritis transmural y/o necrosis de la media con infiltrado linfoplasmocitario
Cambios <i>borderline</i>		Cualquier nivel de tubulitis con infiltrado entre 10 a 25% o cualquier infiltrado con tubulitis de una a 4 células que no llegan al diagnóstico de rechazo
Rechazo mediado por células T crónico		Arteriopatía crónica del injerto (fibrosis intimal arterial con infiltración mononuclear y formación de neoíntima) estas lesiones se pueden observar en el rechazo mediado por células T y anticuerpos (Banff 2007 y 2015)
Consignar: inflamación en áreas de esclerosis: i-IFTA		Se recomienda valorar no solo la inflamación intersticial en las áreas no escleróticas. Se debe cuantificar la inflamación en las áreas escleróticas (Banff 2015)
Fuente: tomada de Loupy et al. <sup>16</sup> ; Haas et al. <sup>17</sup> ; Sis et al. <sup>18</sup> ; Solez y Racusen <sup>21</sup> ; y Mubarak <sup>79</sup> .		

e infiltración de túbulos produciendo tubulitis<sup>25</sup>. El principal diagnóstico diferencial del infiltrado túbulo intersticial es la nefropatía por poliovirus<sup>25</sup>. El infiltrado túbulo intersticial es indistinguible uno de otro. Diferenciar entre ambas entidades es importante, dado que el tratamiento requerido para ambos es *esencialmente opuesto*. De ahí la importancia de contar con técnicas para el diagnóstico de BK virus como el PCR para BK virus y la tinción para proteínas virales como el SV40<sup>16,19</sup>.

La arteritis intimal es una lesión que se vincula a rechazo mediado por células T y ha captado la atención en los últimos años. En un estudio de Lefaucher et al. encontraron que la arteritis intimal se asocia a la presencia de anticuerpos donante específico, con un pronóstico peor que el rechazo mediado por anticuerpos<sup>26</sup>. Aunque en Banff 2013 se aceptó la arteritis como una lesión que puede estar presente en el rechazo mediado por anticuerpos, no se quitó de la categoría de rechazo mediado por células T<sup>16,17</sup>. Es una lesión rara (menos del 8%), el pronóstico es malo según algunos estudios, aunque no todos han demostrado mal pronóstico<sup>27</sup>.

Además, Banff desde 2015 reconoce la inflamación intersticial en áreas escleróticas como un factor pronóstico que debe ser cuantificado, que no se ha incluido en la categorización<sup>16</sup>. Históricamente, la inflamación intersticial en áreas de fibrosis no había sido incluida en la clasificación de rechazo mediado por células T, por considerarse parte de la respuesta inflamatoria inespecífica similar a la observada en los riñones nativos. Sin embargo, estudios recientes muestran que la inflamación en áreas de fibrosis se asocia a mal pronóstico y a la producción

de anticuerpos donante específico *de novo*, por lo que puede ser considerada una respuesta aloimmune al injerto<sup>4,28</sup>. Es así, que en Banff 2015 se recomienda consignarlo en los informes de las biopsias como de valor pronóstico, aunque no se incluya en los criterios de rechazo<sup>16</sup>.

### Cambios limítrofes (*borderline* según Banff)

Los cambios *borderline* se diagnostican cuando la inflamación intersticial y/o tubulitis son de grado leve y no alcanzan el umbral para el diagnóstico de rechazo (t1,t2,t3, inflamación intersticial)<sup>16</sup>. Estas son sospechosas de rechazo agudo pero no específico y pueden observarse en otras condiciones. La razón de incorporar la categoría *borderline* al diagnóstico de rechazo es que el rechazo es un proceso que se desarrolla gradualmente; y en aquellos centros donde se realizan biopsias de protocolo antes de los cambios clínicos pueden identificarse este tipo de lesiones<sup>19</sup>.

El uso de plataformas modernas (transcriptómica) permite conocer el fenotipo molecular de las biopsias y ser una herramienta complementaria en los casos *borderline* con transcritos de células T<sup>16,29</sup>.

### Rechazo mediado por anticuerpos

Existen 3 categorías de *cambios mediados por anticuerpos*: C4d sin rechazo, rechazo mediado por anticuerpos agudo y rechazo mediado por anticuerpos crónico<sup>17,21</sup>.

**Tabla 3 – Clasificación de rechazo agudo mediado por anticuerpos según Banff 2013**

Lesiones histológicas (una o más)	Daño tubular agudo (NTA sin otra causa que lo explique) Inflamación de la microcirculación (capilaritis y/o glomerulitis) cpt1-3/g1-3 Arteritis (v > 0) Microangiopatía trombótica (sin otra causa que lo explique)
Evidencia latente de interacción entre anticuerpos endotelio (una o más)	C4d 2(+) lineal en más del 25% en IF y de cualquier intensidad en IHQ Inflamación moderada de la microvasculatura, capilaritis más glomerulitis moderadas o graves ENDAT'S, marcadores de incremento en la expresión de genes endoteliales
Evidencia serológica	Anticuerpos anti HLA Anticuerpos no HLA

Fuente: Solez y Racusen<sup>21</sup>.

### Diagnóstico de rechazo agudo/activo mediado por anticuerpos

Para realizar diagnóstico de rechazo agudo/activo mediado por anticuerpos se requieren los siguientes 3 pilares *en forma concomitante*, como se ve en la [tabla 3](#). En caso de presentar 2 de 3 pilares se clasifica como *sospecha de rechazo agudo mediado por anticuerpos*<sup>21</sup>.

#### Lesiones histológicas (agudas o activas)

La lesión histológica fundamental es la inflamación de la microcirculación manifestada por glomerulitis (g), capilaritis peritubular (ptc) y microangiopatía trombótica ([fig. 1](#)). También puede observarse frecuentemente necrosis tubular aguda y más raramente arteritis intimal.

La *glomerulitis* es la oclusión completa o parcial de al menos un capilar glomerular por infiltración de leucocitos y/o tumefacción de las células endoteliales, y se representa como g y se gradúa de 0 a 3 ([tabla 4](#)). La *capilaritis peritubular* se define por la presencia de células inflamatorias en más del 10% de los capilares peritubulares corticales, se representa como ptg y se gradúa de 0 a 3, como se ve en la [tabla 4](#). La *microangiopatía trombótica* se manifiesta como trombos intracapilares, edema endotelial, ensanchamiento subendotelial, glomérulos isquémicos y mesangiólisis<sup>25</sup>.

#### Interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio

Es el segundo pilar diagnóstico e incluye la presencia de C4d en capilares peritubulares, la inflamación microvascular moderada dada por la suma de glomerulitis y capilaritis con una puntuación mayor a 2 (g + cpt ≥ 2) y la expresión aumentada de transcritos de activación endotelial u otro marcador de activación endotelial. La presencia de cualquiera de ellos es válida como criterio diagnóstico<sup>16</sup>.

El C4d se reconoció históricamente como característico del rechazo mediado por anticuerpos, es un producto clivado de la activación de la fracción C4 del complemento y no tiene acción biológica conocida. Puede ser activado por la vía clásica y de las lectinas y sirve como huella del conflicto

antígeno-anticuerpo en la superficie del endotelio<sup>30</sup>. En Banff 2013 se establece como equivalente al C4d la presencia de inflamación de la microcirculación moderada (g + ptg > 2) y se añadió una nueva categoría que es el rechazo mediado por anticuerpos C4d negativo. Este cambio permitió aumentar el diagnóstico positivo de rechazo mediado por anticuerpos y disminuir la sospecha del mismo<sup>23,31</sup>.

En 2013 también se agrega como equivalente al C4d el análisis de transcritos de ARN mensajero provenientes del daño endotelial (*endothelial associated transcripts*), que se alteran en el rechazo mediado por anticuerpos y tienen una huella característica<sup>32,33</sup>.

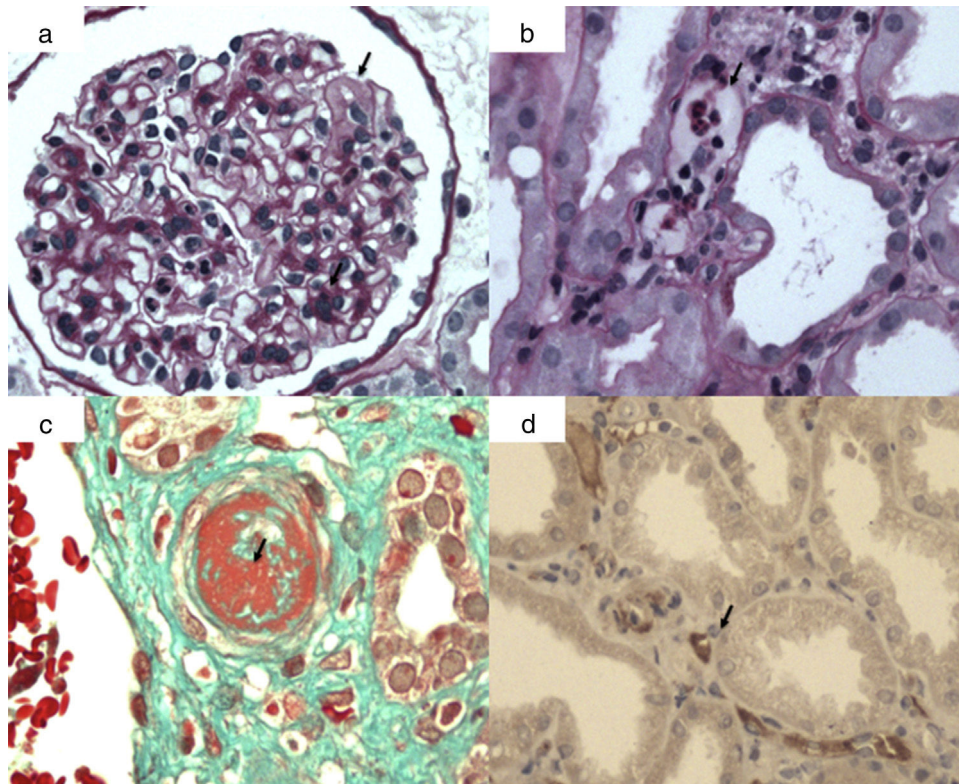
#### Anticuerpos donante específico

Los anticuerpos donante específico (ADE) pueden estar dirigidos contra moléculas HLA o no HLA del endotelio. Los anticuerpos HLA donante específico constituyen el 90% de los ADE responsables de los rechazos mediados por anticuerpos<sup>34</sup>. Estos deben ser determinados en el momento del diagnóstico. Los ADE pueden estar dirigidos contra moléculas de HLA clase I (A, B y C) o HLA de clase II (DP, DQ y DR). La descripción de las diferencias entre ADE pre formados y generados *de novo* excede los objetivos de esta revisión y se puede consultar en la revisión de Zhang<sup>34</sup>.

La tecnología para la detección de anticuerpos HLA ha avanzado desde la citotoxicidad dependiente de anticuerpos hasta el LUMINEX o ensayos de fase sólida. La documentación de ADE debe hacerse utilizando métodos validados. Para los anticuerpos contra HLA idealmente debería ser un ensayo en fase sólida o LUMINEX<sup>21</sup>. La determinación de anticuerpos no HLA no ha sido validada en la clínica, pueden estar dirigidos contra la cadena A relacionado con la clase I complejo mayor de histocompatibilidad anticuerpo de la MICA y el receptor de la angiotensina tipo 1<sup>35,36</sup>.

La presencia de ADE se asocia a mal pronóstico de los injertos, al desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos subclínico, agudo y crónico<sup>35,37,38</sup>. Sin embargo, no todos los ADE producen daño al injerto<sup>34</sup>. ¿Cómo mejorar la capacidad de predicción de daño al injerto de los ADE? El uso de la medida del *mean fluorescent intensity* (MFI) o intensidad de fluorescencia media por el LUMINEX se ha postulado como medida de fuerza o títulos de los anticuerpos. Sin embargo, la relación entre el título de anticuerpos y la intensidad de fluorescencia *no es lineal; por lo que dicho ensayo no es considerado cuantitativo, sino que es un ensayo cualitativo y a lo sumo semicuantitativo*. Hay pacientes con elevados MFI que no desarrollan rechazo agudo mediado por anticuerpos y viceversa.

La tecnología LUMINEX nos permite identificar los pacientes en riesgo, pero tiene algunas desventajas. En primer lugar, la falta de estandarización de la técnica, lo que determina que cada centro deba establecer su punto de corte de MFI. En segundo lugar, los falsos negativos por la presencia de inhibidores en el suero, por el llamado «efecto prozona». Tambur et al. demostraron que este efecto puede observarse en presencia de múltiples ADE, y cuando se realizan diluciones de la muestra este efecto se revierte y se puede demostrar la presencia de los ADE el suero. En tercer lugar, no todos los ADE identificados tienen significado patológico<sup>38,39</sup>. También existen variaciones en concentración de antígenos entre las



**Figura 1 – Lesiones histológicas de rechazo mediado por anticuerpos agudo/activo. a) Glomerulitis: células mononucleadas y polimorfonucleares en capilares glomerulares y edema capilar (flecha); b) capilaritis peritubular (flecha): células mononucleares y polimorfonucleares en capilares peritubulares por técnica de PAS; c) micrangiopatía trombótica: trombosis arteriolar (flecha) (técnica tricrómico de Masson); d) C4d positivo en capilares peritubulares (flecha). Inmunohistoquímica (immunoperoxidasa).**

marcas de reactivos. Finalmente, la concentración de algunos antígenos en las esferas es muy escasa, derivando en un MFI bajo, teniendo sin embargo un efecto patogénico<sup>38,39</sup>.

Recientemente se introdujeron ensayos de fase sólida por LUMINEX para detectar anticuerpos capaces de fijar el C1q. Esta modificación mejoró la capacidad de predicción para el rechazo mediado por anticuerpos<sup>39-42</sup>. Por último, la determinación del subtipo de IgG también mejora la predicción, ya que aquellos con mayor capacidad de fijar complemento (IgG3) se asocian a mayor riesgo de rechazo.

#### Fenotipos de rechazo mediado por anticuerpos agudo/activo

Es así que según la clínica, la histología y la determinación de anticuerpos se reconocen 2 fenotipos de rechazo agudo:

- *El fenotipo 1/rechazo precoz:* ocurre en pacientes sensibilizados, durante los primeros 3 meses postrasplante, generalmente C4d positivo y responde al tratamiento, aunque aumenta la probabilidad de rechazo humoral crónico. Este tipo de rechazo se puede prevenir con la adecuada selección de los donantes evitando el trasplante con anticuerpos donante específico.
- *El fenotipo 2/rechazo tardío:* ocurre generalmente luego del primer año, en pacientes sin ADE pretrasplante y generación de ADE anti-HLA *de novo*, usualmente es C4d negativo

y está asociado a la no adherencia al tratamiento farmacológico, con peor respuesta al tratamiento<sup>43</sup>.

#### El rechazo agudo/activo subclínico

Este rechazo hace referencia al hallazgo en las biopsias de seguimiento de la histología característica de rechazo agudo, en ausencia de disfunción del injerto. El conocimiento de sus mecanismos y el posible tratamiento es objeto de estudio en la actualidad.

#### Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo

El rechazo mediado por anticuerpos crónico constituye una de las causas principales de pérdida de los injertos, y se asocia a mal pronóstico<sup>44,45</sup>. La característica que permite el diagnóstico es el hallazgo histológico de la glomerulopatía del trasplante (GT)<sup>46</sup>. La GT se diagnostica en etapas avanzadas por microscopía óptica por la aparición de dobles contornos y expansión de la matriz mesangial. Los cambios leves en la microscopía de luz están asociados con cambios avanzados en microscopía electrónica (ME) y mal pronóstico<sup>47</sup>. Los cambios preceden a cualquier manifestación clínica<sup>48</sup>. En la microscopía electrónica se aprecia la multilaminación de la membrana basal capilar y/o engrosamiento y duplicación de la membrana basal glomerular<sup>46</sup>.

**Tabla 4 – Gradación de las principales lesiones histológicas asociadas al rechazo mediado por anticuerpos**

Clasificación de la glomerulitis: oclusión completa o parcial de uno o más capilares glomerulares por infiltración de leucocitos y tumefacción de las células endoteliales

go	Sin glomerulitis
g1	Glomerulitis menos del 25% de los glomérulos
g2	Glomerulitis en el 25% a 75% de los glomérulos
g3	Glomerulitis en más del 75% de los glomérulos

Clasificación de la arteritis intimal: % de la luz con inflamación

vo	Sin arteritis intimal
v1	Leve a moderada arteritis intimal al menos en un área de sección de una arteria
v2	Severa arteritis intimal, con al menos 25% del área perdida, en al menos un área de sección transversal de la arteria
v3	Arteritis transmural y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de la muscular media, con infiltrado linfocítico en el vaso

Clasificación de la capilaritis peritubular: células inflamatorias en más del 10% de los capilares peritubulares

ptc 0	Menos del 10% de los capilares peritubulares (CPT) con inflamación con 1 a 3 leucocitos
ptc 1	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con 3 o 4 células inflamatorias lumbales
ptc 2	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con 5 a 10 células inflamatorias lumbales
ptc 3	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con más de 10 células inflamatorias lumbales

Clasificación de la glomerulopatía del trasplante

cg 0	No dobles contornos ni en la microscopía electrónica, ni en la óptica
cg 1	cg1a: no dobles contornos en la microscopía óptica Microscopía electrónica con dobles contornos (incompletos o circunferenciales) en al menos 3 capilares glomerulares con edema endotelial y/o aumento del espacio electrón lúcido subendotelial  cg1b: uno o más capilares glomerulares con doble contorno en la MBG en uno o más glomérulos no escleróticos por microscopía óptica (que implica menos del 25% de bucles capilares periféricos)
cg 2	Dobles contornos que afectan entre el 26% y el 50% de las asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos
cg 3	Dobles contornos que afectan a más del 50% de las asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos

Fuente: tomada de Solez y Racusen<sup>21</sup>.

Desde el punto de vista clínico cursa en 2 etapas. Una etapa subclínica sin alteraciones en la función renal ni proteinuria, cuyo único hallazgo es la GT en las biopsias de protocolo. En etapas precoces (dentro del primer año postrasplante) pueden existir evidencias de la GT en la ME con multilaminación de los capilares peritubulares, sin cambios en la microscopía óptica<sup>46,47</sup>. Una segunda etapa clínica, caracterizada por disfunción crónica del injerto, con proteinuria e hipertensión arterial. Cuando está presente se asocia a mal pronóstico, y lleva a la pérdida del injerto en un corto periodo<sup>49,50</sup>.

Los pacientes con rechazo crónico pueden asociar elementos de daño activo en la microcirculación mediada por anticuerpos, conocido como *rechazo crónico activo*.

El rechazo crónico activo se define por la presencia concomitante de:

- Evidencia histológica de daño tisular crónico como:
  - Glomerulopatía del trasplante (cg > 0), si no hay microangiopatía crónica.
  - Delaminación severa de la membrana basal de los capilares peritubulares (en la microscopía electrónica (> 7 capas en un capilar peritubular cortical y > 5 en 2 capilares adicionales, evitando cortes tangenciales).
  - Fibrosis de la íntima arterial de inicio reciente, descartando otras causas; los leucocitos dentro de la íntima esclerótica apoyan el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos crónico (excluido el rechazo mediado por células previas).
- Evidencia de interacción de anticuerpos (actual o reciente) dado por cualquiera de los siguientes:

- C4d en los capilares peritubulares.
- Inflamación de la microcirculación moderada: (g + ptg > 2).
- Marcadores moleculares (*endothelial-associated transcripts*).
- Evidencia de anticuerpos donantes específico (HLA y no HLA)<sup>21</sup>.

## Prevención

La mejor estrategia para el manejo del rechazo es su prevención, que se debe realizar desde la procuración de órganos. Evitar en lo posible el trasplante en pacientes con anticuerpos donante específico preformados, mantener una inmunosupresión adecuada, oportuna y eficaz. Existen grupos de pacientes de mayor riesgo para rechazo y en ellos se propone el uso de inmunosupresores en la inducción y no minimizar los de mantenimiento<sup>51</sup>. La inmunosupresión combinada con tacrolimus y micofenolato se ha asociado a menor riesgo de rechazo<sup>52-54</sup>.

En el seguimiento de los pacientes trasplantados no existe una herramienta capaz de medir el grado de inmunosupresión, ni su relación de eficacia con la reactividad inmune del paciente. Entre las herramientas en estudio se encuentra el *alloreactive T-cell interferon-gamma enzymelinked*, que mide el número de las células T memoria alorreactivas. Recientemente Crespo et al. demostraron la utilidad del *alloreactive T-cell interferon-gamma enzymelinked* en predecir el rechazo agudo celular y la producción de anticuerpos donante

específico<sup>55</sup>. También se encuentran en fase de estudio otros biomarcadores como: CXCL-9, CXCL-10 y subpoblaciones celulares para predecir el riesgo de rechazo y pérdida del injerto.

## Tratamiento

Los distintos centros de trasplante utilizan diversos esquemas terapéuticos del rechazo agudo. La información disponible para tomar decisiones se basa en estudios con números bajos de pacientes, no aleatorizados y en algunos casos análisis retrospectivos. La evaluación de los distintos tratamientos se ve dificultada por los cambios en los criterios de diagnóstico de rechazo, que hacen que se comparen grupos heterogéneos de pacientes<sup>31</sup>.

Frente a cualquier tipo de rechazo se debe pensar que la *inmunosupresión es inadecuada*. Esta puede ser inadecuada por: minimización por parte del equipo médico, ser insuficiente frente a una mayor reactividad de la respuesta inmune del paciente, o insuficiente por la no adherencia del paciente. Los niveles plasmáticos de tacrolimus <5 ng/ml y el uso de dosis de micofenolato <500 mg/día se han asociado a mayor riesgo de rechazo<sup>54,56</sup>. Por tanto, frente a un episodio de rechazo se debe aumentar la inmunosupresión. En caso de recibir ciclosporina se plantea sustituir por tacrolimus alcanzando niveles próximos a 10 ng/ml. En caso de recibir azatioprina se plantea cambiar por micofenolato a dosis adecuadas de 2 g para evitar la recurrencia del rechazo, así como reintroducir los corticoides si no los recibía<sup>52</sup>.

En la actualidad no existe un patrón oro para la monitorización de la adherencia de la medicación inmunosupresora de los pacientes. Se cuenta con cuestionarios estructurados, recuento de pastillas y monitorización electrónica de los frascos que contienen la medicación.

### Tratamiento del rechazo mediado por células T

El tratamiento recomendado de primera línea es el uso de metilprednisolona. Las dosis utilizadas varían entre 250 mg hasta 1 g. Su uso previo a la biopsia puede disminuir el infiltrado celular en los cortes histológicos. Dicho tratamiento se basó en la necesidad de un tratamiento etiopatogénico frente a un evento inmunológico, y si bien no hay ensayos clínicos que lo confirmen, ha demostrado su eficacia desde hace más de 40 años<sup>57-59</sup>.

El 60-70% de los rechazos responden al uso de esteroides, con descenso de la creatinina entre los días 3 y 7, con una media de 5 días. Se recomienda para catalogar un rechazo mediado por células como corticorresistente esperar 5 días y determinar si la creatininemia retorna a niveles basales  $\pm$  20%<sup>57,58</sup>. El descenso de los corticoides se realizará rápidamente a la dosis previa<sup>57,58</sup>.

En el rechazo resistente a los corticoides y en los casos de rechazo severo (1B) se recomienda el uso de anticuerpos policlonales anti-linfocito T y descartar la presencia de una nefropatía por poliomavirus de no haberse realizado previamente<sup>57</sup>. La dosis recomendada de timoglobulina es: 1 a 1,5 mg/kg/día (dosis acumulada máxima total 6-10 mg/kg), con una duración del tratamiento de 7 a 14 días por vía endovenosa<sup>57</sup>. Las principales complicaciones de este

tratamiento son linfopenia y trombocitopenia, infecciones oportunistas y la aparición de linfomas a largo plazo. Por tanto, se recomienda profilaxis para citomegalovirus, *Pneumocistis jiroveci* y hongos<sup>60</sup>.

En caso de no respuesta al tratamiento es conveniente realizar un nuevo estudio histológico para descartar un rechazo mediado por anticuerpos añadido, ya que el rechazo celular es un factor de riesgo para el rechazo humoral posterior<sup>61</sup>.

### Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos

El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos agudo se basa en la remoción de los anticuerpos circulantes, inhibición de los anticuerpos residuales, disminución de la formación de los mismos, minimizar la alorrespuesta y la activación terminal del complemento.

En las Guías KDIGO 2009 se sugiere el tratamiento del rechazo humoral agudo con metilprednisolona, recambio plasmático terapéutico e inmunoglobulinas polivalentes endovenosas<sup>62</sup>. En la [tabla 5](#) se resumen los principales mecanismos por los cuales actúan dichos fármacos.

La evidencia en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos también es escasa<sup>63</sup>. El uso de remoción de anticuerpos se basa en un trabajo de Bohming y ensayo clínico aleatorizado y prospectivo donde analizaron la eficacia del uso versus no uso de inmunoadsorción. Se incluyeron 5 pacientes en cada rama y se suspendió el ensayo, dado que se observó recuperación de la función en todos los pacientes del grupo con inmunoadsorción, sin recuperación en el grupo sin tratamiento<sup>64,65</sup>. En la última década aumentó la utilización de tratamientos dirigidos a la remoción de anticuerpos como el recambio plasmático terapéutico, considerándose al momento actual el tratamiento de elección, si bien no hay estudios aleatorizados adicionales en este sentido<sup>66,67</sup>. La dosis objetivo del recambio plasmático terapéutico no está determinada; nuestro grupo, como demostraron diversos estudios, tiene como objetivo un recambio plasmático total de 200 a 250 ml/kg, un recambio de 1 a 1,5 vollemias

**Tabla 5 – Mecanismos fisiopatológicos de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos**

Mecanismos fisiopatológicos de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos

Eliminación de anticuerpos circulantes	Recambios plasmáticos terapéuticos 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



plasmáticas por procedimiento<sup>65</sup>. Se utiliza como fluido de reposición albúmina al 4% y suero fisiológico según la tolerancia. Se pueden realizar en días alternos en combinación con inmunoglobulina endovenosa polivalente de reposición (10 mg/kg)<sup>65</sup>.

La mayoría de los esquemas terapéuticos asocian dosis elevadas de inmunoglobulinas como tratamiento inmunomodulador adyuvante al final de los recambios plasmáticos terapéuticos<sup>68,69</sup>.

El uso de inmunoglobulinas a dosis elevadas (1-2 g/kg) se basó en su inicio en el uso de las mismas en enfermedades reumatológicas para inmunomodulación. Los efectos postulados de la IgIV en el sistema inmune incluyen la neutralización de anticuerpos y citoquinas, depleción de neutrófilos y eosinófilos, eliminación de anafilatoxinas tales como C3a y C5a, bloqueo de los receptores celulares, downregulation de activación de Fcγ receptores, reducción de la vida media de anticuerpos por la competencia con anticuerpos patológicos para la unión a los receptores<sup>70,71</sup>.

La glucosilación del fragmento Fc parece ser crucial para la eficacia de IVIG, solo una minoría de la IgG sérica total tiene residuos de ácido siálico, lo que explica que sean necesarias altas dosis de IgIV para la eficacia terapéutica. Si bien hay muchos grupos que la incluyen en sus protocolos terapéuticos, no hay ensayos clínicos controlados en rechazo humoral agudo<sup>71</sup>. Casadei et al. demostraron en 2001 en un ensayo clínico controlado su utilidad previamente en el rechazo celular corticorresistente<sup>70</sup>.

El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido a las células CD20 positivas, por su mecanismo de acción, aparece como un tratamiento prometedor en el rechazo mediado por anticuerpos. Recientemente, Sautenet et al. reportan los resultados de RITUX ERAH, un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico de fase III que compara el tratamiento con rituximab versus placebo en el tratamiento del rechazo agudo precoz<sup>68</sup>. A todos los pacientes se les realizó tratamiento estándar con recambios plasmáticos terapéuticos 200 ml/kg, IgIV 10 mg/kg luego de cada procedimiento como reposición y 2 dosis al finalizar los recambios plasmáticos (2 g/kg). En ambos grupos disminuyó la proteinuria y la creatinemia luego del tratamiento inicial. Sin embargo, el uso de rituximab a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> no determinó cambios en la creatinina sérica ni en la proteinuria al año. El grupo de rituximab presentó al año menor score de inflamación microvascular, de fibrosis intersticial y de atrofia tubular. Una de las críticas más relevante del estudio es que el número de pacientes reclutados fue mucho menor al estimado para una potencia del 80%. Por tanto, podrían haber existido diferencias entre los grupos que hayan pasado desapercibidas por el bajo número de pacientes. Por último, a destacar del grupo rituximab fue la mayor incidencia de infecciones oportunistas (herpes, BK virus, citomegalovirus, etc.)<sup>68</sup>. Dado que en algunos estudios el uso de rituximab se asoció a riesgo aumentado de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, se recomienda la profilaxis con TMP SMX por un año<sup>72</sup>.

Se han propuesto otros tratamientos con bortezomib, eculizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra C5a, inhibidor de la etapa terminal de la cascada de complemento), anticuerpo monoclonal antiC1q y esplenectomía, aunque con escasa evidencia<sup>73-75</sup>.

## Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos subclínico

Hasta el momento actual la evidencia que sostiene el tratamiento del rechazo humoral subclínico es baja, y se basa en un estudio de Orandi et al., de casos y controles, que evidenció una mejor sobrevida renal en los pacientes que recibieron tratamiento en función de recambios plasmáticos terapéuticos y ocasionalmente con rituximab y/o eculizumab<sup>5</sup>.

## Pronóstico

El pronóstico del rechazo mediado por células depende de su severidad y respuesta al tratamiento. El que responde parece no tener impacto en la sobrevida del injerto, mientras que el rechazo celular tardío y el asociado a arteritis son los que conllevan peor pronóstico<sup>76</sup>. Además, el rechazo celular se asocia a la formación de anticuerpos donante específico en un 15% de los casos y al desarrollo rechazo humoral subsiguiente<sup>35,61,77,78</sup>.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos aumenta el riesgo de rechazo humoral crónico y disminuye la sobrevida del injerto<sup>35,61,77,78</sup>.

El tratamiento del rechazo determina una mayor carga de inmunosupresión que aumenta el riesgo de los efectos adversos, como infecciones y neoplasias. Por tanto, parece claro que el mejor tratamiento del rechazo es prevenir su aparición, evitando cuando sea posible el trasplante en presencia de anticuerpos donante específico y optimizando la inmunosupresión.

## Conflicto de intereses

No.

## Agradecimientos

Agradecemos a todos los pacientes que se asisten en la Unidad de trasplante del Centro de Nefrología, así como a todo su equipo asistencial.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gonzalez-Bedat M, Rosa-Diez GFA. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam* 2017;4:12-21.
- 2 Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): An open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet] 2017;388:3006-16 [consultado 2 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871759>.
- 3 Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen J-PD, Martinez F, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation* [Internet] 2017;101:2440-8 [consultado 25

- Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114171>.
- 4 García-Carro C, Dörje C, Åsberg A, Midtvedt K, Scott H, Reinholt FP, et al. Inflammation in early kidney allograft surveillance biopsies with and without associated tubulointerstitial chronic damage as a predictor of fibrosis progression and development of de novo donor specific antibodies. *Transplantation* [Internet] 2017;101:1410-5 [consultado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163535>.
  - 5 Orandi BJ, Chow EHK, Hsu A, Gupta N, Van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet] 2015;15:489-98 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4304875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  - 6 Chapman JR. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: Their evolving role in clinical practice. *Am J Transplant* 2011;11:1570-5.
  - 7 Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* [Internet] 2012;12:388-999 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081892>.
  - 8 El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* [Internet] 2009;9:527-35 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191769>.
  - 9 Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D. The Banff 2015 Kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017;17:28-34.
  - 10 Cooper JE, Wiseman AC. Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet] 2013;22:698-703 [consultado 27 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076557>.
  - 11 Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Med Clin North Am* [Internet] 2016;100:487-503 [consultado 27 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27095641>.
  - 12 Filiponi TC, Requião-Moura LR, Tonato EJ, Carvalho de Matos AC, Silva-Filho E, de Souza Duão Junior APM. Hospital admission following acute kidney injury in kidney transplant recipients is associated with a negative impact on graft function after 1-year. *PLoS One* [Internet] 2015;10:e0138944 [consultado 23 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4587953&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
  - 13 Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant* [Internet] 2011;26:520-8 [consultado 23 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066756>.
  - 14 Pluvio C, DePascale E, Pluvio M, Carone M, Giordano M, Luzi L, et al. Renal hemodynamics in renal transplant recipients. The role of reduced kidney mass and cyclosporine administration. *Transplantation* 1996;61:733-8.
  - 15 Haas M. The Revised (2013) Banff classification for antibody-mediated rejection of renal allografts: Update, difficulties, and future considerations. *Am J Transplant* 2016;2003:1352-7.
  - 16 Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* [Internet] 2017;17:28-41 [consultado 27 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862883>.
  - 17 Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* [Internet] 2014;14:272-83 [consultado 22 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472190>.
  - 18 Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al., Banff'09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* [Internet] 2010;10:464-71 [consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121738>.
  - 19 Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* [Internet] 1999;55:713-23 [consultado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987096>.
  - 20 Legendre C, Loupy A, Rabant M, Aubert O, Rabaté C, Delville M, et al. [Current aspects of acute humoral rejection]. *Nephrol Ther* [Internet] 2014;10:479-83 [consultado 20 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440942>.
  - 21 Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int* [Internet] 2013;83:201-6 [consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235566>.
  - 22 Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int* [Internet] 2012;25:611-22 [consultado 5 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22533649>.
  - 23 Gimeno J, Redondo D, Pérez-Sáez MJ, Naranjo-Hans D, Pascual J, Crespo M. Impact of the Banff 2013 classification on the diagnosis of suspicious versus conclusive late antibody-mediated rejection in allografts without acute dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* [Internet] 2016;31:1938-46 [consultado 4 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312147>.
  - 24 Racusen LC, Colvin RB, Cosyns P, Demetris AJ, Michael C, Fogo A, et al. Antibody-mediated rejection criteria—an addition to the Banff 0 97 classification of renal allograft rejection 2003;3:708-14.
  - 25 Charles Jennette J. *Heptinstall's. Renal transplantation pathology. Pathology of the kidney*. 7th ed. Philadelphia, United States :Lippincott Williams and Wilkins;2015. p. 1321-460.SBN10 1451144113, ISBN13 9781451144116.
  - 26 Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. *Lancet* [Internet] 2013;381:313-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61265-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61265-3).
  - 27 Salazar IDR, López MM, Chang J, Halloran PF. Reassessing the significance of intimal arteritis in kidney transplant biopsy specimens. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3190-8.
  - 28 Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* [Internet] 2010;10:2066-73 [consultado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2951299&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
  - 29 Reeve J, Chang J, Salazar IDR, Lopez MM, Halloran PF. Using molecular phenotyping to guide improvements in the histologic diagnosis of t cell-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet] 2016;16:1183-92 [consultado 6 Mar

- 2017]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26730747>.
- 30 Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickleleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int* [Internet] 2012;81:628-39 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3771104&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
- 31 Nin M, Coitiño R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant based on the 2013 Banff criteria: Single-center experience in Uruguay. *Transplant Proc* [Internet] 2016;48:612-5 [consultado 14 May 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27110014>.
- 32 Halloran PF, Pereira AB, Chang J, Matas A, Picton M, de Freitas D, et al. Microarray diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies: An international prospective study (INTERCOM). *Am J Transplant* [Internet] 2013;13:2865-74 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119109>.
- 33 Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* [Internet] 2009;9:2312-23 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2009.02761.x>.
- 34 Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;1-11.
- 35 Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* [Internet] 2012;8:348-57 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508180>.
- 36 Cardinal H, Dieudé M, Hébert M-J. The emerging importance of non-HLA autoantibodies in kidney transplant complications. *J Am Soc Nephrol* [Internet] 2017;28:400-406 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798244>.
- 37 Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, et al. De novo Anti-HLA DSA characteristics and subclinical antibody-mediated kidney allograft injury. *Transplantation* [Internet] 2016;100:2194-202 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26636737>.
- 38 Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* [Internet] 2012;12:1157-67 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429309>.
- 39 Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, Bentlejewski C, Gosset C, Aubert O, et al. Value of donor-specific anti-HLA antibody monitoring and characterization for risk stratification of kidney allograft loss. *J Am Soc Nephrol* [Internet] 2017;28:702-715 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493255>.
- 40 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation. *Hum Immunol* [Internet] 2016 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27894836>.
- 41 Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen J-P, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* [Internet] 2013;369:1215-26 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066742>.
- 42 Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thauinat O, Dubois V, et al. Non-complement-binding de novo donor-specific anti-HLA antibodies and kidney allograft survival. *J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016;27:615-25 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047793>.
- 43 Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, et al. An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants. *Am J Transplant* [Internet] 2010;10:2223-30 [consultado 21 Nov 2016]. Disponible en:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2010.03268.x>.
- 44 Suri D, Tomlanovich S. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss. *Am J kidney* [Internet] 2000;35:674-80 [consultado 6 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638600700151>.
- 45 John R, Konvalinka A, Tobar A, Kim SJ, Reich HN, Herzenberg AM. Determinants of long-term graft outcome in transplant glomerulopathy. *Transplantation* [Internet] 2010;90:757-64 [consultado 21 Nov 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838279>.
- 46 Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, Fung CL-S, Allen RDM, Chapman JR, et al. Transplant glomerulopathy: Ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* [Internet] 2007;7:2757-68 [consultado 6 Dec 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924997>.
- 47 De Kort H, Willicombe M, Brookes P, Moran LB, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Peritubular capillary basement membrane multilayering in renal allograft biopsies of patients with de novo donor-specific antibodies. *Transplantation* [Internet] 2016;100:889-97 [consultado 21 Nov 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413993>.
- 48 Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant glomerulopathy: Subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* [Internet] 2007;7:2124-32 [consultado 21 Nov 2016]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608832>.
- 49 Patri P, Seshan SV, Matignon M, Desvaux D, Lee JR, Lee J, et al. Development and validation of a prognostic index for allograft outcome in kidney recipients with transplant glomerulopathy. *Kidney Int* [Internet] 2016;89:450-8 [consultado 6 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4814368&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
- 50 Habib R, Zurowska A, Hinglais N, Gubler MC, Antignac C, Naudet P, et al. A specific glomerular lesion of the graft: Allograft glomerulopathy. *Kidney Int Suppl* 1993;42:S104-11.
- 51 Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-hansen T, Gibson IW, et al. Class II eplet mismatch modulates tacrolimus trough levels required to prevent donor-specific antibody development. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1-10.
- 52 Boratyńska M, Banasik M, Patrzalek DKM. Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection. *Ann Transpl* 2006;11:51-6.
- 53 Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: An update. *Arch Toxicol* 2014;88:1351-89.
- 54 Wagner M, Ak E, Ac W, Ch S, Em B, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review). Summary of findings

- for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;88:1351-1389.
- 55 Crespo M, Cravedi P, Martorell J, Luque S, Melilli E, Cruzado JM, et al. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- $\gamma$  enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2017;92:201-13.
- 56 Shuker N, Gelder T, van Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev* 2015;29:78-84.
- 57 Lamarche C, Côté J, Sénécal L, Cardinal H. Efficacy of acute cellular rejection treatment according to banff score in kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplant Direct* 2016;2:1-7.
- 58 Bock HA. Steroid-resistant kidney transplant rejection: Diagnosis and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001;12 Suppl 17:S48-52.
- 59 van den Hoogen MWF, Hesselink DA, van Son WJ. Treatment of steroid-resistant acute renal allograft rejection with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2013;13:192-6.
- 60 Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:772-86.
- 61 Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: New insights from the genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int* [Internet] 2014;85:258-64 [consultado 16 May 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965521>.
- 62 Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: A summary. *Kidney Int* [Internet] 2010;77:299-311 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847156>.
- 63 Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* [Internet] 2012;94:775-83 [consultado 8 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032865>.
- 64 Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* [Internet] 2007;7:117-21 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109725>.
- 65 Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28:145-284. doi: 10.1002/jca.21276.
- 66 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet] 2009;9:1099-107 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422335>.
- 67 Bartel G, Schwaiger E, Böhmig GA. Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection. *Transpl Int* [Internet] 2011;24:1142-55 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831227>.
- 68 Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation* [Internet] 2016;100:391-9 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555944>.
- 69 Ilahe A, Budhiraja P, Kaplan B. Polyclonal and monoclonal antibodies in renal transplant: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet] 2015;24:563-9 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418057>.
- 70 Casadei DH, del C, Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001;15:53-8.
- 71 Gent R, van Metselaar HJ, Kwekkeboom J. Immunomodulation by hyperimmunoglobulins after solid organ transplantation: Beyond prevention of viral infection. *Transplant Rev* [Internet] 2017;31:78-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2017.01.001>.
- 72 Perez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Perez-Villa F, et al. Late-onset Pneumocystis jirovecii pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* [Internet] 2014;16:324-8 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456244>.
- 73 Pearl MH, Nayak AB, Ettenger RB, Puliyaanda D, Palma Diaz MF, Zhang Q, et al. Bortezomib may stabilize pediatric renal transplant recipients with antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* [Internet] 2016;31:1341-8 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048228>.
- 74 Orandi BJ, Lonze BE, Jackson A, Terezakis S, Kraus ES, Alachkar N, et al. Splenic irradiation for the treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* [Internet] 2016;16:3041-5 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27214874>.
- 75 Eskandary F, Wahrmann M, Mühlbacher J, Böhmig GA. Complement inhibition as potential new therapy for antibody-mediated rejection. *Transpl Int* [Internet] 2016;29:392-402 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474721>.
- 76 Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, et al. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. *Transplantation* [Internet] 2014;97:1146-54 [consultado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892962>.
- 77 Midtvedt K, Holdaas H, Naper C, Strøm EH, Øyen O, Leivestad T, et al. Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013;96:79-84.
- 78 Kahwaji J, Najjar R, Kancherla D, Villicana R, Peng A, Jordan S, et al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. *Clin Transplant* [Internet] 2014;28:546-53 [consultado 9 Dec 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579925>.
- 79 Mubarak M. Evolution of the Banff working classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *J Transplant Technol Res* [Internet] 2013;3:2-3 [consultado 28 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.omicsonline.org/evolution-of-the-banff-working-classification-of-renal-allo-graft-2161-0991-1000e126.php?aid=20441>.