



Artículo de revisión

Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos, un desafío para el médico de trasplantes

Acute antibody mediated rejection, a challenge for transplant doctors



Citlali Fernández-Vivar,* José Horacio Cano-Cervantes,* Mayra Matías-Carmona,*
Ramón Mauricio Coral-Vázquez,† Ileana Patricia Canto-Cetina‡

* Servicio de Nefrología y Trasplante, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México.

† Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

‡ Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. México.

§ Subdirección de Investigación Clínica, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Unidad de Investigación en Obesidad, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. México.

RESUMEN

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) se asocia con una disminución de filtrado glomerular estimado de aproximadamente 20% durante los primeros 12 meses después del diagnóstico y con un mayor riesgo de pérdida del injerto. Los receptores que presentan eventos de rechazo tienen un 50% de riesgo incrementado de pérdida del injerto, comparado con aquellos sin evento inmunológico durante su evolución; el riesgo incrementa mayormente en los pacientes que presentan rechazo agudo mediado por anticuerpos que presentan componente vascular. El estándar de oro para diagnosticar rechazo agudo en pacientes con trasplante renal es la biopsia de tejido. La histología del injerto es interpretada usando la clasificación de Banff, la cual ha tenido actualizaciones desde su creación en 1990; de acuerdo con la clasificación de Banff 2019, la categoría de RAMA activo incluye biopsia con criterio histológico y C4d o anticuerpo donante específico (ADE). El estándar de tratamiento sigue siendo metilprednisolona, plasmáferesis, inmunoglobulina adicionada o no de rituximab, se

ABSTRACT

The antibody mediated rejection is associated with a reduction in glomerular filtration in about 20% between the first 12 months after the diagnosis, and with an increase in kidney failure. The recipients with rejection have about 50% of risk to lost kidney function allograft compared with those without immunological event during its evolution, the risk is greatest in acute antibody mediated rejection with vascular component. The gold standard diagnostic method for acute antibody mediated rejection is allograft biopsy. The allograft histology is determined by Banff classification, this classification has had update since its creation in 1990; according to Banff classification 2019, the diagnosis of acute antibody mediated rejection include histology, C4d and ADEs. The standard treatment is methylprednisolone, plasmapheresis and immunoglobulin with or without rituximab, there are others additional treatments, but not one have proved to be enough effective.



han implementado otras terapias alternativas o adicionales al tratamiento estándar, ninguna al momento ha demostrado ser lo suficientemente efectiva.

Palabras clave: rechazo agudo mediado por anticuerpos, injerto renal, biopsia, tratamiento, respuesta.

Keywords: *acute antibody mediated rejection, kidney allograft, biopsy, treatment, response.*

INTRODUCCIÓN

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) es asociado con una disminución de filtrado glomerular estimado, de aproximadamente 20% durante los primeros 12 meses después del diagnóstico y con un mayor riesgo de pérdida del injerto.¹

La presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) tanto en la etapa pretrasplante como en la postrasplante (ADE *de novo*) representan uno de los principales factores para RAMA.²⁻⁶

En la etapa postrasplante los ADE *de novo* se presentan con una incidencia anual de 4 a 6% con un tiempo de aparición de 4.6 años.⁷ A los 10 años se han encontrado en una incidencia de 24%, la mayoría presentándose durante el primer año (11%) con crecimiento paulatino hasta 20% a los cuatro años.² Su impacto en el desarrollo de RAMA, glomerulopatía crónica del trasplante y pérdida del injerto se ha reportado en forma consistente y generalizada.⁸

Los receptores que presentan eventos de rechazo tienen un 50% de riesgo incrementado de pérdida del injerto, comparado con aquellos sin evento inmunológico durante su evolución, siendo el riesgo mayormente incrementado en los pacientes que presentan rechazo agudo mediado por anticuerpos que presentan componente vascular.⁹⁻¹¹

Sellarés y colaboradores demostraron 7% de RAMA y rechazo mixto en los primeros seis meses después del trasplante⁴ y Cherukuri y colaboradores demostraron 10% de RAMA dentro de los primeros tres meses a un año posterior al trasplante que siempre se detectaba en presencia de rechazo mediado por células T y enfatizaba peor desenlace en aquellos que no respondían a tratamiento.¹²

Fisiopatología

El rechazo del injerto comienza con el reconocimiento de aloantígenos por las células T del receptor. El alorreconocimiento puede ser dividido en directo, indirecto y semidirecto; en el reconocimiento directo, las células T del receptor reconocen los aloantígenos pre-

sentados por las células presentadoras de antígeno del donante. En el reconocimiento indirecto, los aloantígenos son procesados por péptidos por las células presentadoras de antígeno del receptor a las células T del receptor; la actividad de las células T CD4 ayuda a activar a CD8 para diferenciarse en efectoras citotóxicas. En el alorreconocimiento semidirecto, las células presentadoras de antígeno del receptor adquieren moléculas anti-HLA que presentan péptidos directamente a los receptores de células T. En el alorreconocimiento indirecto, las células T se diferencian en células T helper. La interacción entre células T helper y células B requieren señales de coestimulación y co-inhibición de moléculas y citocinas.

Después de ser activadas por antígenos, ciertas células B se diferencian en células plasmáticas de vida corta que secretan anticuerpos, algunas células B migran a centros germinales y se convierten en células plasmáticas o células B de memoria. Tanto las células plasmáticas, como las células B de memoria, participan para la producción de anticuerpo donante específico (ADE), las células de memoria rápidamente se diferencian en células plasmáticas para que en cuanto haya una reexposición se generen nuevamente ADE *de novo*.

La formación de ADE puede ocasionar: citotoxicidad dependiente de complemento, toxicidad celular dependiente de anticuerpos y daño endotelial directo. Una vez que se unen los ADE a los aloantígenos, la vía clásica del complemento se activa; con la producción de anafilotoxinas, incluyendo C3a y C5a, se reclutan células inflamatorias y esto conduce a daño tisular. Durante este proceso, C4d es producto de la degradación que une la membrana basal endotelial y aparece en este sitio un marcador de la activación del complemento en los injertos renales. La fracción cristalizable (Fc) del receptor se une con la fracción cristalizable de las células inmunes innatas, incluyendo macrófagos y *natural killers*, responsables de la toxicidad celular de los anticuerpos y esto conduce a desgranulación, lisis celular y fagocitosis. La unión directa de los antígenos a las células endoteliales del injerto también conduce a activación y proliferación endotelial. El endotelio participa en la patogénesis del rechazo, incluyendo la adhesión leucocitaria y el reclutamiento, activación y

diferenciación de los linfocitos, tal como la liberación de citocinas y quimiocinas después de la activación.¹³

Diagnóstico

El estándar de oro para diagnosticar rechazo agudo en pacientes con trasplante renal es la biopsia de tejido. La histología del injerto es interpretada usando la clasificación de Banff, la cual ha tenido actualizaciones desde su creación en 1990.¹⁴

De acuerdo con la clasificación de Banff 2019, la categoría de RAMA activo incluye: biopsia con criterio histológico y C4d o ADE (*Tabla 1*).¹⁵ Si no están los tres debe designarse como sospechoso para RAMA activo/agudo.¹⁵

Tratamiento

El enfoque del tratamiento de rechazo agudo se basa en el diagnóstico preciso y la clasificación de la patología inmunológica, la agresividad del tratamiento generalmente sigue a la gravedad de las lesiones que se identifican en el estudio histopatológico. El pronóstico del injerto después del rechazo agudo tratado depende del tipo, gravedad y la rapidez con la que se identifique el evento inmunológico.¹⁶

El tratamiento de RAMA es dirigido a remover los anticuerpos producidos por células B o por células plasmáticas, remover los anticuerpos donador específico y/o inhibir el subsecuente daño del injerto mediado por complemento (*Figura 1*).¹⁴

El consenso de expertos del grupo de trabajo de la Sociedad de Trasplante, en 2019, describió la combinación de plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y esteroides como el estándar de tratamiento en la mayoría de los casos de rechazo agudo mediado por anticuerpos y enfatizó las terapias adicionales que pueden ser consideradas de acuerdo con la situación clínica, comentando que se requieren ensayos clínicos urgentes de los nuevos agentes de tratamiento para mejorar el desenlace de los pacientes.¹⁷

Plasmaféresis, inmunoglobulina, rituximab

El objetivo de la plasmaféresis y otras técnicas de inmunoadsorción es remover los anticuerpos, en particular los anticuerpos dirigidos, de la circulación. Ha sido utilizada para tratamiento de RAMA desde 1970, sola o en combinación con fármacos antirrechazo. El número y el tipo de tratamiento con aféresis varía en diversos estudios y existe evidencia insuficiente de ensayos clínicos sólidos.¹⁸

Los resultados de la eficiencia de este tratamiento se han reportado en estudios observacionales, dentro de ellos el realizado por Fehr y colaboradores, quienes encontraron en cuatro pacientes que el tratamiento con IgIV/rituximab (RTX) se asocia con reducción en los niveles de ADE y mejoría en la función renal, estos resultados coinciden con los encontrados por Heidelberg y colegas en seis pacientes pediátricos, quienes encontraron mejoría en la función renal después de 12 meses de tratamiento. Parajuli y asociados evaluaron

Tabla 1: Diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos (clasificación de Banff 2019).

<p>1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda, incluyendo uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación de microvasculatura (g > 0 y/o ptc > 0) en ausencia de glomerulonefritis <i>de novo</i> o recurrente, independientemente de que haya criterios de cambios limitrofes, de rechazo celular, o de infección - Arteritis de la íntima transmural (v > 0) - Microangiopatía trombótica aguda - Lesión tubular aguda <p>2. Evidencia de interacción reciente de anticuerpos con el endotelio</p> <p>3. Evidencia serológica de ADE</p>	<p>La glomerulitis (g), de acuerdo con la clasificación de Banff, se define como la inflamación mononuclear + de 3 células en asa glomerular, categorizándose como g0: sin glomerulitis 0%, g1: 1-25% del glomérulo, g2: 25-75% del glomérulo y g3: > 75% del glomérulo</p> <p>La capilaritis peritubular (ptc) se define como la inflamación mononuclear + 3 células en capilar peritubular, categorizándose como ptc0: no hay 0%, ptc1: > 10% máximo 3-4 células inflamatorias en la luz, ptc2: 5-10 células en la luz y ptc3 > 10 células en la luz¹⁵</p> <p>La inflamación vascular (v) se define como la presencia de células mononucleares en la íntima o en la media de las arterias o necrosis de la media, categorizándose como v0: sin arteritis, v1: arteritis de la íntima en < 25% de la luz, v2: arteritis de la íntima en ≥ 25% de la luz, v3: arteritis de transmural y/o necrosis fibrinoide de la media¹⁵</p> <p>C4d lineal/incremento en la transcripción de genes de daño endotelial</p>
---	--

ADE = anticuerpo donante específico.

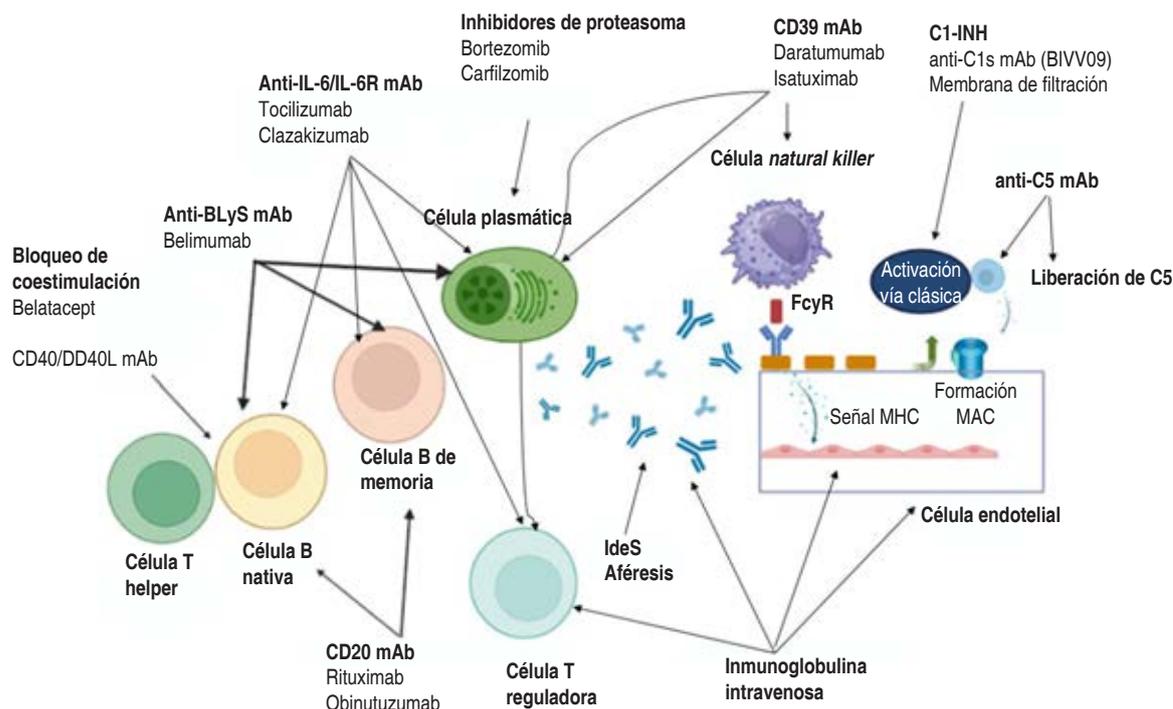


Figura 1: Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos. Adaptada de: Bohmig GA et al.¹⁹

a 78 pacientes con rechazo agudo o crónico activo que recibieron tratamiento con altas dosis de esteroides, IgIV y rituximab (375 mg/m²), encontrando mejoría en el descenso de la intensidad mediada de fluoresceína (MFI) de los ADE, así como disminución en la inflamación en biopsia de seguimiento a las seis semanas, además de encontrar que los pacientes que reciben rituximab tienen menos pérdida del injerto a un año comparado contra los que no lo reciben (15 vs 32%).¹⁹

Redfield y colegas encontraron en 123 pacientes con rechazo crónico activo que con la combinación de tratamiento con esteroides más inmunoglobulina, rituximab y plasmaféresis existió una disminución en la pérdida de injerto comparado con aquellos que no reciben el mismo tratamiento.¹⁹

Roberts y colaboradores realizaron un metaanálisis donde evaluaron 12 ensayos comparativos del tratamiento de RAMA entre 1950 y 2011, de los cuales sólo cinco fueron aleatorizados y tres publicados en forma de resumen; estos ensayos son pequeños, con una media de 13 pacientes por brazo con altos grados de heterogeneidad, incluidos pacientes con lesiones agudas y crónicas. Estos autores reportaron una baja calidad de evidencia que soporta a las terapias de remoción de anticuerpos, terapia de recambio plas-

mático terapéutico (PLEX) y una muy baja calidad de evidencia para otros tratamientos.²⁰

Tatar y colaboradores en 2015 realizaron un estudio donde incluyeron 10 pacientes que hubieran presentado RAMA de 2003 a 2010, a los cuales habían ofrecido tratamiento para el mismo con plasmaféresis + IgIV encontrando, posterior a un tratamiento, mejoría en creatinina en ocho pacientes.²¹

Wan y asociados en 2018 realizaron un metaanálisis donde incluyeron nueve estudios adicionales a los reportados por Roberts y colaboradores, de los cuales cuatro eran aleatorizados y tres más eran resúmenes, reportando resultados similares.²²

En el estudio multicéntrico TRITON, realizado en seis hospitales de España, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, se evaluó el efecto de IgIV más rituximab en pacientes con rechazo crónico activo, incluyendo pacientes con glomerulopatía del trasplante y predominio de anticuerpos contra clase II, pero con función renal estable, excluyendo a pacientes con fibrosis intersticial (IFTA) severo. El tratamiento consistió en 0.5 g/kg de IgIV y RTX a 375 mg/m², incluyendo en total 25 pacientes, encontrando que no hay diferencia entre la disminución del filtrado glomerular -a un año- en pacientes que recibieron

tratamiento vs los que recibieron placebo; tampoco diferencias a nivel de biopsias, nivel de ADE, eventos adversos u hospitalización, resultados que son controvertidos frente a otros estudios donde sí se encontró beneficio con tratamiento instaurado.²³⁻²⁵

Al momento, con lo antes mencionado, los pulsos de metilprednisolona, tres a cinco sesiones de PLEX, inmunoglobulina humana intravenosa con o sin rituximab, ha sido la estrategia terapéutica más usada en todos los centros de trasplante renal y es considerada como el estándar de tratamiento para RAMA.²⁶⁻²⁸ Un régimen típico de PLEX consta de un mínimo de tres a cinco sesiones, consiste en remoción de 1.5 de volumen plasmático seguido de la administración de IgIV 100-200 mg/kg con o sin dosis única de rituximab calculado a 375 mg/m².¹⁴

Bortezomib

Es un inhibidor de proteasoma de primera generación, permite detener el ciclo celular e inducir la apoptosis en las células plasmáticas productoras de anticuerpos.²⁹ Se ha visto en reportes de casos, por Tasaki Masayuki y colegas, que reduce en forma exitosa el infiltrado de células plasmáticas y logra estabilización de la función del injerto después del tratamiento en pacientes con rechazo agudo rico en células plasmáticas;³⁰ sin embargo, existe un efecto mínimo sobre la carga de ADE cuando se usa como agente único y se han encontrado resultados controvertidos cuando se usa en combinación con plasmaféresis e inmunoglobulina; asimismo, en un ensayo clínico controlado, desarrollado por Eskandary y colaboradores, estudio Bortejet, se encontró que no es efectivo en la prevención de la progresión de la disfunción de injerto después de dos años y fue asociado con toxicidad neurológica y hematológica.³¹ Actualmente se está realizando un ensayo clínico con bortezomib y esteroide, plasmaféresis e inmunoglobulina en el tratamiento de rechazo crónico mediado por anticuerpos (NCT02201576), con resultados aún pendientes; sin embargo, hasta el momento el uso de este medicamento es limitado, ya que no tiene eficacia clara y a sus potenciales eventos adversos.²⁹

Carfilzomib

Inhibidor de proteasoma de segunda generación, reversible, muestra un mejor perfil de seguridad comparado con bortezomib, incluso a altas dosis, con ausencia de neurotoxicidad y produce una mejor disminución de anticuerpos HLA tanto en monoterapia

como en combinación con plasmaféresis.³² Este medicamento prolonga la supervivencia del injerto en modelos primates sensibilizados. Actualmente está siendo evaluado para desensibilización con belatacept en candidatos a trasplante renal (NCT05017545).²⁹

Belatacept

Es una proteína de fusión humana que contiene la región extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), fusionado con el dominio Fc de la IgG humana, se une a receptores B7 (CD80/CD86) en las células presentadoras de antígenos, previene la interacción con CD28 y bloquea la activación de células T.²⁹ Los pacientes tratados con belatacept desarrollan ADE *de novo* con menos frecuencia comparados con aquellos que reciben ciclosporina, como demostró el estudio BENEFIT,²⁹ lo que sugiere una posible modulación de la respuesta humoral con belatacept aunado a la inhibición de células T, sin embargo, a pesar de que genera menos anticuerpos *de novo* y aparente reducción de 43% de riesgo de pérdida del injerto o muerte tras siete años de uso, en el estudio BENEFIT-EXT y BENEFIT *post hoc* se observó que no había diferencia en tasas de rechazo agudo entre belatacept vs ciclosporina a los seis meses y que existía mayor riesgo de rechazo (22% belatacept, 17% en dosis baja vs 7% para ciclosporina), además de que se observó aumento de la incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante, 1.4% en el grupo con belatacept vs 0.4% en el grupo de ciclosporina.³³

Eculizumab

Es un inhibidor terminal del complemento, inhibidor de C5, impide la formación del complejo C5-C9 o del complejo de ataque de membrana y la producción de anafilotoxina C5a, previniendo el daño tisular mediado por complemento. La activación de la cascada del complemento es una vía principal en la patogénesis de RAMA y el depósito de C4d en los capilares del injerto es considerado un criterio distintivo para el diagnóstico. Burbach y asociados y Mokfeti y colaboradores han utilizado este medicamento para el tratamiento de RAMA resistente a tratamiento estándar (en reporte de casos), siendo efectivo en la reversión del episodio de rechazo y mejorando la función del injerto, sin embargo, en RAMA con C4d negativos no se ha obtenido respuesta favorable, lo que sugiere que mecanismos alternativos participan en su patogenia, diferentes a la activación del complemento.¹⁸

Se ha reportado que disminuye la incidencia de rechazo temprano mediado por anticuerpos en estudios observacionales en pacientes con pruebas cruzadas positivas, no obstante, en pacientes que tienen anticuerpos anti-donador específico positivo, no mejora la supervivencia a largo plazo, lo que hace pensar que el bloqueo del complemento no es suficiente para dar tratamiento sólo con este medicamento.²⁹

Inhibidor de esterasa C1

Tiene ventajas sobre eculizumab al tener como diana la vía clásica del complemento, en el primer paso de activación del complejo antígeno-anticuerpo. Actualmente se encuentra en fase 2 de estudio, ningún paciente (n = 7) ha desarrollado glomerulopatía a los seis meses comparado contra placebo (n = 3); hasta el momento existe poca evidencia que soporte su uso.²⁹

Imlifidase (IgG-endopeptidasa)

La endopeptidasa de IgG, imlifidase, es una de las innovaciones terapéuticas más prometedoras en desensibilización y potencial tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos. Es derivado del *Streptococcus pyogenes* y se une a la IgG en las regiones Fc de F(ab')₂, inhibiendo la citotoxicidad celular dependiente de complemento. Estos dos procesos son importantes para la iniciación y la perpetuación del rechazo mediado por anticuerpos. Se encuentra actualmente en estudios en fase II y III, al momento es bien tolerado y permite trasplantar a pacientes sensibilizados, con buenos resultados a tres años postrasplante, sin embargo, aún está condicionado para su uso. Actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorizado multinacional en pacientes con rechazo agudo o crónico mediado por anticuerpos, que compara imlifidase seguido de inmunoglobulina y rituximab, hasta el momento con reclutamiento completado (NCT03897205).²⁹

Tratamiento anti IL-6/IL-6 receptor

IL-6 es una citocina que regula la inflamación, el desarrollo, maduración y activación de linfocitos B, T y células plasmáticas. La interacción entre IL-6 del donante y la IL-6 del receptor estimula las células B para generar aloanticuerpos. Además, se ha visto que los anticuerpos de HLA de clase II inducen producción de IL-6, resultando en la proliferación y obliteración de la vasculopatía. En ratones, la alo sensibilización

bloquea esta interacción, lo que permite una reducción significativa en la producción de anticuerpos por médula ósea y células plasmáticas, la inhibición de la producción directa de anticuerpos de células plasmáticas y la inhibición de células T foliculares, así como la inhibición de células T reguladoras.²⁹

Dentro de los medicamentos actualmente desarrollados anti IL-6, se encuentran tocilizumab y clazakizumab.

Stanley C. Jordan y colegas han utilizado tocilizumab (anti-IL-6-R) mAb, como tratamiento de rescate para rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes con refractariedad al tratamiento estándar (esteroides, inmunoglobulina, rituximab, plasmaféresis), observando disminución significativa en ADE inmunodominantes y mejoría en la puntuación microvascular en biopsias en conjunto con la estabilización de la función renal por tres años. En su población de pacientes han observado disminución en la inflamación intersticial e incremento en los niveles de células T reguladoras (Tregs) en 62.5% de los pacientes, comparado con 21.4% del grupo placebo.²⁹ Sin embargo, otros autores como Kumar D y colaboradores y Massat M y asociados no han encontrado estos beneficios con tocilizumab.^{34,35}

Clazakizumab es un anticuerpo humanizado mAb IgG1 que se une directamente a la IL-6. En fase II de un estudio piloto de ensayo clínico, este medicamento vs placebo en RAMA, a un año postrasplante en pacientes con ADE, se observó una disminución en la cantidad de ADE después de 12 semanas de tratamiento, así como una disminución pequeña en el filtrado glomerular durante su administración. Algunos eventos adversos observados son infecciones y enfermedades gastrointestinales tales como diverticulitis, que de presentarse, se deberá disminuir la dosis de medicamento.²⁹

Evaluación de la respuesta a tratamiento

Entre las estrategias de seguimiento posterior al tratamiento antirrechazo se encuentran la determinación de creatinina y albuminuria, medición de ADE y los títulos de éstos con intensidad media de fluoresceína (MFI), así como el realizar biopsia de injerto renal para determinar a nivel histopatológico la respuesta al tratamiento y el pronóstico en cuanto a funcionalidad y supervivencia del injerto.

Varios autores han evaluado la respuesta a tratamiento en RAMA, entre ellos Lefaucher y colaboradores, que en 2009 reportaron en 12 pacientes una

supervivencia del injerto de 92% con media de seguimiento de 36 meses, evaluado posterior a tratamiento antirrechazo.¹⁶

Ruangkanchanasetr y colaboradores en 2014 incluyeron 13 pacientes con RAMA en su estudio, observando que existe reducción de creatinina en 85% de los pacientes.³⁶

Larpparisuth y colegas publicaron un estudio en 2014 donde evaluaron retrospectivamente la respuesta a tratamiento de RAMA en 25 pacientes, de 2005 a 2012, encontrando supervivencia del injerto en 20 pacientes (80%) posterior al tratamiento.³⁷

CONCLUSIONES

El rechazo agudo mediado por anticuerpos constituye la principal causa de pérdida de función del injerto, el estándar de tratamiento sigue siendo metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina adicional o no de rituximab, no obstante, sin erradicar por completo este rechazo en muchas ocasiones. Se han implementado otras terapias alternativas o adicionales al tratamiento estándar, ninguna al momento ha demostrado ser lo suficientemente efectiva, se necesitan más estudios para poder determinar los beneficios/riesgos de estas terapias a largo plazo.

REFERENCIAS

- Irish W, Nickerson P, Astor BC et al. Change in estimated GFR and risk of allograft failure in patients diagnosed with late active antibody-mediated rejection following kidney transplantation. *Transplantation*. 2021; 105: 648-659.
- Everly MJ, Rebellato LM, Haish CE et al. Incidence and impact of *de novo* donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 2013; 95: 410-417.
- Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 17: 348-357.
- Sellares J, Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012; 12: 388-399.
- Einecke G, Sis B, Reeve J et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009; 9: 2520-2531.
- Starzl TE. Personal reflections in transplantation. *Surg Clin North Am*. 1978; 58: 879-893.
- Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of *de novo* donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012; 12: 1157-1167.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2326-2333.
- Hart A, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2015 Annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2017; 17 Suppl 1 (Suppl 1): 21-116.
- Saran R, Li Y, Robinson B et al. US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66 suppl 1: S1-S06.
- McDonald S, Russ G, Campbell S, Chadban S. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome. *Am J Transplant*. 2007; 7 (5): 1201-1208.
- Cherukuri A, Mehta R, Sharma A et al. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence. *Kidney Int*. 2019; 96: 202-213.
- Yeh H. Applications of transcriptomics in the research of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: progress and perspectives. *Organogenesis*. 2022; 18 (1): 2131357.
- Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15 (3): 430-438.
- Loupy A, Haas M, Roufosse C et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020; 20 (9): 2318-2331.
- Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet*. 2013; 381 (9863): 313-319.
- Pottebaum AA, Venkatachalam K, Liu C et al. Efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of acute active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Direct*. 2020; 6 (4): e543.
- Comai G, Ravaioli M, Baraldi O et al. Treatment of acute antibody-mediated rejection. *Contrib Nephrol*. 2017; 190: 156-167.
- Bohmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int*. 2019; 32 (8): 775-788.
- Roberts DM, Jiang SH. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012; 94: 775-783.
- Tatar E, Uslu A, Simsek C, Vardar E. Evaluation of late antibody-mediated rejection (C4d-mediated rejection): a single-center experience. *Exp Clin Transplant*. 2015; 13 Suppl 1: 259-262.
- Wan SS, Ying TD, Wyburn K et al. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplantation*. 2018; 102 (4): 557-568.
- Tasli Alkan F, Tatar E, Karatas M et al. Response to treatment in kidney transplant recipients with acute antibody-mediated rejection: A follow-up biopsy study. *Clin Nephrol*. 2020; 93 (2): 85-90.
- Yamada C, Ramon DS, Cascalho M et al. Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by HLA specificity in post-kidney transplant recipients. *Transfusion*. 2015; 55 (4): 727-735; quiz 726.
- Moreso F, Crespo M, Ruiz JC et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018; 18 (4): 927-935.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
- Gaber AO, First MR, Tesi RJ et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998; 66 (1): 29-37.

28. Webster AC, Wu S, Tallapragada K et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7 (7): CD004756.
29. Sethi S, Jordan SC. Novel therapies for treatment of antibody-mediated rejection of the kidney. *Curr Opin Organ Transplant.* 2023; 28 (1): 29-35.
30. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y et al. Bortezomib eliminates plasma cells from a renal graft in plasma cell-rich acute rejection. *Transplant Proc.* 2019; 51 (6): 1732-1738.
31. Eskandary F, Regele H, Baumann L et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 591-605.
32. Suchanek O, Clatworthy MR. Novel strategies to target the humoral alloimmune response. *HLA.* 2020; 96 (6): 667-680.
33. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68 (3): 211-218.
34. Kumar D, Yakubu I, Safavi F et al. Lack of histological and molecular signature response to tocilizumab in kidney transplants with chronic active antibody mediated rejection: a case series. *Kidney360.* 2020; 1: 663-670.
35. Massat M, Congy-Jolivet N, Hebral AL et al. Do anti-IL-6R blockers have a beneficial effect in the treatment of antibody-mediated rejection resistant to standard therapy after kidney transplantation? *Am J Transplant.* 2021; 21: 1641-1649.
36. Ruangkanhasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S et al. Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12 (4): 328-333.
37. Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, Cheunsuchon B, Parichatikanon P, Premasathian N. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014; 46 (2): 474-476.

Correspondencia:

Citlali Fernández-Vivar

E-mail: lali_fdez@hotmail.com