

## Tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos, ¿evidencia o empirismo?

Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients - a systematic review. *Transplantation* 2012;94:775-83.

Análisis crítico: Jara Caro, Natalia Polanco, Amado Andrés

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):78-80

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12213

### ■ Objetivo

Evaluar la eficacia de los diferentes protocolos de tratamiento del rechazo agudo humoral (RAH) o mediado por anticuerpos en el trasplante renal mediante una revisión sistemática de la literatura.

### ■ Diseño

Revisión sistemática incluyendo estudios controlados, series de casos y casos clínicos. Cada publicación fue revisada por dos autores y, en caso de discrepancia, fue resuelta por un tercer investigador. La extracción de los datos fue realizada por dos investigadores independientes. Se consideró adecuado si el método de aleatorización estaba oculto a los investigadores y si el análisis por intención de tratar se realizó ubicando a cada sujeto en el grupo al que fue asignado. La pérdida de seguimiento fue definida como la proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento y cuyos datos no pudieron ser identificados en los estudios.

### ■ Ámbito



Mundial; se incluyeron estudios publicados en diferentes centros y países, sin restricción de idioma.

### ■ Estudios

Se incluyeron todas las publicaciones relacionadas con el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, rechazo agudo humoral o vascular (10388 *abstracts*). Se requirió que en todos ellos existiera un diagnóstico histológico (excepto en los *abstracts*). No hubo exclusión por lenguaje.

### ■ Intervención

El tipo de tratamiento administrado en cada uno de los estudios incluidos, considerándose como beneficioso si se demostró una mejoría significativa en la supervivencia del injerto.

### ■ Variables de resultado

**Variable principal:** respuesta al tratamiento (incluida la pérdida del injerto) y mortalidad.

**Variables secundarias:** criterios para el diagnóstico del rechazo, tiempo desde el trasplante, tipo de donante, sensibilización previa al trasplante, tipo y dosis de cada tratamiento, historial de inmunosupresión, creatinina al diagnóstico y tras el tratamiento, reacciones adversas, incorporación de biomarcadores a la hora de elegir las diferentes estrategias terapéuticas.

### ■ Promoción

Ausencia de financiación pública o privada.

## ■ RESULTADOS

En la búsqueda electrónica se seleccionaron 10 338 citas, de las cuales 5 pertenecían a estudios controlados aleatorizados y 7 a estudios controlados. Los principales inconvenientes que encontraron para poder sacar conclusiones se basaban en la gran heterogeneidad de sus características principales y el uso de criterios diagnósticos obsoletos en la actualidad. El resumen de los datos analizados puede verse en la tabla 1, que muestra claramente la débil evidencia que sostiene a los tratamientos actualmente en uso en el RAH.

**Tabla 1. Resumen de resultados**

Tratamiento	Acción	Evidencia que sustenta el tratamiento
Plasmaféresis	Disminuye el título y bloquea la acción de los anticuerpos	Baja
Inmunoadsorción	Disminuye el título de anticuerpos	Baja
IGIV	Disminuye el título y bloquea la acción de los anticuerpos	Muy baja
Bortezomib	Disminuye la producción de anticuerpos	Muy baja
Esteroides	Disminuye la inflamación causada por los anticuerpos y disminuye su producción; suprime las células T	Muy baja
Timoglobulina	Disminuye la producción de anticuerpos, suprime las células T	Muy baja
Eculizumab	Bloquea la acción del complemento resultante de la activación de los anticuerpos	Muy baja
Micofenolato	Bloquea el efecto y disminuye la producción de anticuerpos; suprime las células T	Muy baja
Rituximab	Disminuye la producción de anticuerpos	Muy baja
Ciclofosfamida	Disminuye la producción de anticuerpos	Muy baja
Deoxipergualina	Disminuye la producción de anticuerpos, suprime las células T	Muy baja
Esplenectomía	Disminuye la producción de anticuerpos	Muy baja
Tacrolimus	Disminuye la producción de anticuerpos, suprime las células T	Muy baja

IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

### Estudios controlados aleatorizados

El estudio de mayor calidad según los autores es el que analiza el efecto de una columna de inmunoadsorción, donde se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos (según clasificación de Banff de 1997) y dependientes de diálisis, observando que los 5 pacientes del brazo de intervención conseguían recuperación de la función renal y abandono de la técnica sustitutiva. Pero tampoco estaba exento de críticas, puesto que no se determinaron anticuerpos donante-específicos y en el grupo de intervención existía menos depósito de C4d.

### Estudios controlados

Cuatro de los estudios controlados evaluaron el efecto de la plasmaféresis; sin embargo, los resultados obtenidos fueron dispares, encontrando beneficio en uno de ellos, efecto deletéreo en otro y ausencia de diferencias en los dos restantes; si bien describen diferencias entre los regímenes de tratamiento y en ninguno de ellos se usó inmunoglobulina de forma concomitante, hecho que difiere de la práctica clínica actual.

En los estudios controlados pero no aleatorizados seleccionados, se demostró eficacia en el tratamiento con rituximab y bortezomib. Pero el principal problema es que muchos se basan en combinaciones de tratamiento, por lo que no permiten evaluar la eficacia individual, además de que incluyen pocos pacientes y presentan diferencias importantes en los criterios de inclusión, lo que dificulta su comparación.

### Otras publicaciones

El resto de las publicaciones seleccionadas se basan en series de casos o casos aislados, por lo que presentan una elevada heterogeneidad en todos los aspectos.

### Guía clínica

Se ha publicado una guía de práctica basada en la evidencia en la que se recomienda el uso de inmunoglobulina tras el tratamiento con plasmaféresis, pero los estudios en los que se basa son de baja calidad y no queda claramente establecida la dosis.

**Efectos adversos**

No aplicable.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No hay suficiente evidencia para establecer una guía terapéutica del rechazo agudo mediado por anticuerpos basada en la evidencia científica actual. De las terapias actuales, y aunque no hay evidencia con los artículos publicados, la inmunoglobulina es uno de los tratamientos más utilizados en la práctica diaria probablemente por la publicación de series de casos con buenos resultados.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

**Limitaciones**

Este artículo presenta las limitaciones de los trabajos incluidos en la revisión. Al tratarse de trabajos con marcada heterogeneidad por los criterios diagnósticos de RAH, la severidad del rechazo, el tiempo desde el trasplante y el régimen terapéutico utilizado, resultó imposible realizar un adecuado análisis estadístico (metanálisis) y se trata por tanto solo de una revisión sistemática.

Unido a lo anterior, casi todos los trabajos incluidos en la revisión (tanto los controlados como los no controlados) tienen un tamaño muestral pequeño, son antiguos (realizados hace más de 25 años), lo que implica unos criterios diagnósticos de RAH no actualizados; no realizan monitorización de anticuerpos anti-HLA y presentan regímenes inmunosupresores de base variables y caducos con relación a los utilizados actualmente.

Por último, y especialmente en relación con las series de casos y casos clínicos, está el sesgo de publicación, que hace que la mayoría de los trabajos de este tipo publicados sean aquellos con efecto positivo.

**Relevancia clínica**

La aportación más trascendental del artículo viene dada por la importante revisión y análisis que hacen los autores de todos los trabajos publicados hasta la fecha en la literatura sobre el tratamiento del RAH. Con este análisis se concluye que los tratamientos que se utilizan en nuestra práctica clínica habitual no están respaldados por adecuados estudios aleatorizados y controlados. Este hecho probablemente no modifique nuestra actitud terapéutica actual, que está apoyada en la buena experiencia que se tiene con los tratamientos actuales y su eficacia en su uso en los regímenes de desensibilización. Sin embargo, sería interesante plantear la realización de un ensayo aleatorizado y controlado para intentar dilucidar qué tratamiento es el más adecuado, así como la dosis, que, especialmente en el caso de las inmunoglobulinas intravenosas, son muy variables en las experiencias publicadas. Esto adquiere aún mayor relevancia en el caso de tratamientos más novedosos y costosos, como el rituximab, el eculizumab y el bortezomib, que empiezan a formar parte del arsenal terapéutico sin conocerse realmente su eficacia contrastada. Por otro lado, se debería investigar el desarrollo de biomarcadores que sean capaces de monitorizar la respuesta de forma más adecuada que los disponibles en la actualidad.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Concordantes con las de los autores.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante renal

**Tema:** Rechazo

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Rechazo agudo humoral. Trasplante renal. Revisión sistemática. Plamaféresis. Inmunosupresión. Inmunoglobulinas i.v.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).