

Revisión de la literatura

Papel del quimerismo versus la terapia farmacológica inmunosupresora en la supervivencia al trasplante renal: Revisión exploratoria.

Role of chimerism versus immunosuppressive drug therapy in kidney transplant survival: Scoping Review.

Laura Baquero-Tabares^{1,a}, Isabella Hurtado-Alviz^{1,a}, Clara-Alexandra Astudillo-Torres^{1,a},
Sandra-Milena Moreno-Correa^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Odontóloga, Magister en Ciencias Biomédicas, Profesora del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Laura Baquero-Tabares
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9207-268X>
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: Imbaquero@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 13 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 29 de julio de 2021.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia del quimerismo con la terapia farmacológica de inmunosupresión para la supervivencia del trasplante renal. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline, mediante las pautas de la declaración PRISMA y los descriptores en salud tipo MeSH. Los criterios utilizados para la selección de artículos fueron, estudios realizados en humanos, en idioma inglés o español y publicados entre 1995 a 2020. **Resultados:** Se incluyeron 22 artículos publicados entre los años 1995 a 2020. La mayoría de estudios utilizaron algún régimen de condicionamiento citorreductor previo al trasplante combinado de riñón y células madre hematopoyéticas. En cuanto al quimerismo, la mayoría logró alcanzar un estado quimérico mixto o completo. El promedio de retirada de la terapia inmunosupresora después del trasplante renal y de células madre hematopoyéticas fue 2,4 meses y se mantuvo durante 4 a 55 meses, con recuperación satisfactoria de la función renal y sin evidencia de episodios de rechazo. Finalmente, los 22 artículos incluidos en esta revisión, concluyeron que el quimerismo tiene un papel en la inducción de tolerancia inmunológica que mejora la supervivencia renal en pacientes sometidos a trasplante renal. **Conclusiones:** El quimerismo mixto induce tolerancia inmunológica que se traduce en estabilidad de la función renal, menores tasas de rechazo y mayor supervivencia del injerto renal, sin necesidad de usar terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Palabras clave: Trasplante renal, quimerismo, tolerancia inmunológica, supervivencia del injerto.

ABSTRACT

Aim: To compare the efficacy of chimerism with immunosuppressive drug therapy for kidney transplant survival. **Materials and methods:** A systematic search of the literature was carried out in Medline, using the PRISMA statement guidelines and the MeSH-type health descriptors. The criteria used for the selection of articles were studies conducted in humans, in English or Spanish and published between 1995 and 2020. **Results:** Twenty-two articles published between 1995 to 2020 were included. The majority of studies used some cytoreductive conditioning regimen prior to combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. For chimerism, the majority achieved a mixed or complete chimeric state. The average of immunosuppressive drug withdrawal after renal and hematopoietic stem cell transplantation was 2.4 months, and was maintained for 4 to 55 months, with satisfactory recovery of renal function and no evidence of rejection episodes. Finally, 22 articles included in this review concluded that chimerism has a role in inducing immune tolerance that improves kidney survival in patients undergoing kidney transplantation. **Conclusions:** Mixed chimerism induces immunological tolerance that translates into stable kidney function, lower rejection rates, and longer kidney graft survival, without the need for maintenance immunosuppressive therapy.

Key words: Kidney transplantation, chimerism, immune tolerance, graft survival.

Baquero-Tabares L, Hurtado-Alviz I, Astudillo-Torres CA, Moreno-Correa SM. Papel del quimerismo versus la terapia farmacológica inmunosupresora en la supervivencia al trasplante renal: Revisión exploratoria. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(4):49-63.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados (estadio 4 y 5) es un problema de salud pública a nivel mundial y el trasplante renal es el tratamiento de elección, que genera mayor supervivencia y calidad de vida comparado con la diálisis.¹ Un trasplante de órganos exitoso requiere generar tolerancia inmunológica, es decir, que haya una ausencia de la respuesta inmunitaria frente a los antígenos del injerto, sin que se afecte la capacidad inmune del receptor para responder de manera eficaz contra antígenos patógenos.^{1,2}

En la actualidad existen tres estrategias de control para evitar el rechazo de aloinjertos: compatibilidad HLA, terapia inmunosupresora crónica (TIC) y tolerancia inmunológica. La compatibilidad de HLA se establece como la estrategia de éxito en la sobrevida a largo plazo, en comparación a las incompatibilidades HLA que tienen mayor incidencia de pérdida de órgano en el mismo periodo de tiempo.³ La TIC ha generado de forma confiable aloinmunidad, al evitar el rechazo agudo y aumentar las tasas de supervivencia del aloinjerto a corto plazo. Sin embargo, los resultados a largo plazo no han sido satisfactorios, al ser el rechazo crónico la principal causa de pérdida del injerto a pesar de la compatibilidad de HLA,^{2,4} además, es un factor de riesgo para infecciones oportunistas, cáncer y enfermedad cardiovascular, convirtiéndose en la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población trasplantada.⁴ La tolerancia inmunológica se define como la aceptación del aloinjerto a largo plazo sin requerimiento de uso de inmunosupresores; a través de la historia, los principios de tolerancia al trasplante fueron investigados por Owen *et al* en 1940, al investigar la aceptación del injerto de piel en bovinos gemelos dicigóticos monocoriónicos, reflejó que la tolerancia se lograba si se creaba un quimerismo de sangre mixta de la placenta común.² Asimismo, en 1950 Billingham *et al* demostraron que la tolerancia a un antígeno dado se podía inducir al inocular una suspensión de células vivas de un ratón endogámico adulto, a un ratón endogámico en el útero diferente.²

Por ende, surge el quimerismo como una nueva estrategia para lograr tolerancia inmunológica entre donante-receptor tanto HLA compatibles como HLA no compatibles,⁵ al provocar cambio de un estado donde predominan los linfocitos reactivos, a uno, donde predominan las células T reguladoras.⁶

El quimerismo se describe como un estado en el que coexisten las células madre hematopoyéticas de la médula ósea de dos animales genéticamente diferentes.⁷ El mecanismo por el cual el quimerismo induce tolerancia inmunológica, es por la inducción de tolerancia central a través de la delección intratímica de células T inmaduras aloreactivas del donante; las células madre hematopoyéticas injertadas suministran precursores de células T y células dendríticas, que al poblar el timo del receptor, elimina las

células T reactivas del donante;^{2,7} a su vez suprime la activación de células B reactivas y la producción de anticuerpos, por falta de estimulación de células T.² Por otro lado, se ha identificado que las células T reguladoras tienen un papel fundamental en la inducción de tolerancia periférica.^{2,7}

Actualmente existen tres centros de experiencia en la inducción de tolerancia inmunológica en trasplante de riñón con HLA compatible y no compatible, la Universidad de Stanford, Universidad de Harvard y el grupo de la Universidad Louisville/Northwestern. Estos protocolos basados en la supresión del sistema inmunológico del receptor mediante radiación junto con medicamentos citotóxicos y anticuerpos depletoreos de células T para inducir quimerismo mixto, han tenido éxito en la inducción de tolerancia, planteando que existe un potencial para transformar la medicina de trasplantes, excluyendo el obstáculo del rechazo crónico.⁸ Por tal razón, el objetivo de esta revisión de la literatura con búsqueda sistemática es comparar la eficacia del quimerismo con la terapia farmacológica de inmunosupresión para la supervivencia del trasplante renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática exploratoria, en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (a través del motor de búsqueda PubMed), mediante las pautas de la declaración PRISMA y los descriptores en ciencias de la salud *kidney transplantation, chimerism, immune tolerance y graft survival*, obtenidos del *Medical Subject Headings (MeSH)*, combinados entre sí con el operador booleano AND. Se tuvieron en cuenta filtros de búsqueda como: tipo de estudios, (se incluyeron ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes prospectivos, revisiones de la literatura y reportes de caso); estudios realizados en humanos, publicaciones en idioma inglés o español y una ventana de tiempo de 25 años (1995 a 2020). Inicialmente, se identificaron 68 artículos, de los cuales, cuatro artículos estaban duplicados. Se tuvieron en cuenta 64 artículos. Por último se incluyeron 22 artículos que responden a la pregunta de investigación ¿Cuál es la eficacia del quimerismo en la inducción de tolerancia inmunológica para la supervivencia al trasplante renal? (Figura 1).

RESULTADOS

Mediante el análisis bibliométrico de los 22 artículos incluidos en esta revisión (Tabla 1) se logró determinar que las publicaciones en su mayoría corresponden al año 2015 con cuatro artículos, seguido por 1995 con tres artículos, los años 2011 y 2019 cada uno con dos artículos y finalmente, los años 1997, 1999, 2000, 2002, 2005, 2006, 2008, 2012, 2013, 2014 y 2020, aportan un artículo cada uno. Así mismo, se identificó a los reportes de caso como el tipo de artículos de mayor número, representando 12

documentos, seguido de seis ensayos clínicos, tres estudios de tipo casos y controles y uno de tipo de cohortes prospectivo (Figura 2).

Respecto al país en el cual se realizó el estudio, 13 artículos son procedentes de Estados Unidos, correspondiendo al 56,5% y dos de India, lo cual representa un 8,6%. Por otro lado, Alemania, Corea del Sur, Hungría, Irak, Italia, Tailandia y Turquía aportaron un artículo cada uno, conformando un 34,7%.

En los 22 artículos seleccionados se revisó la compatibilidad del HLA donante - receptor, logrando identificar, cinco artículos que reportaban HLA compatible, tres con HLA haploidentico, tres informaron HLA idéntico y nueve estudios con HLA no compatibles. El estudio de cohortes de Scandling *et al* en 2015, describen tres cohortes, la primera presenta HLA no compatible, la segunda con HLA idéntico y la tercera con HLA haploidentico.⁹ Un único artículo no reportó la compatibilidad de HLA.

También se observó el uso de un régimen de condicionamiento previo al trasplante renal y de células madre hematopoyéticas, adicional a la terapia de inducción inmunosupresora convencional; 18 artículos reportaron emplear algún régimen de condicionamiento, dentro de estos, seis artículos comentaron haber utilizado irradiación linfocitaria total, seis emplearon la irradiación tímica, cuatro incorporaron la irradiación corporal total, y dos estudios no hicieron uso de irradiación. Adicional a la radiación, se incluyeron otras terapias citorreductoras, lo más frecuente fue el uso de globulina antitimocito y ciclofosfamida. Por último, tres artículos no hicieron uso de ningún tipo de régimen adicional a la terapia inmunosupresora convencional, y uno no reportó dentro de la metodología el protocolo usado en los receptores. En cuanto a las características del injerto hematológico, la mayoría empleó la infusión de médula ósea del donante no modificada, descrito en 13 artículos, seis mencionaron que utilizaron infusión de células CD34+ enriquecidas y depletadas de células CD3+, en solo uno emplearon células facilitadoras y en los dos restantes no reportaron que tipo de infusión celular fue usada.

Con respecto al quimerismo, la mayoría reportó que sus participantes alcanzaron un estado quimérico mixto o completo. De estos, 16 estudios describieron en los resultados lograr quimerismo mixto, cinco estudios detectaron quimerismo completo y solo Strober *et al* no lograron encontrar quimerismo en los receptores.¹⁰ En cuanto a la duración del quimerismo mixto, puede ser transitorio o persistente; ocho reportaron duración transitoria, con un promedio de 97 días de duración; cuatro artículos demostraron que sus receptores presentaron quimerismo mixto persistente. Solo un artículo no reportó si el quimerismo mixto alcanzado, desapareció o persiste.

Por otro lado, se identificó en la mayoría de los artículos una recuperación de la función renal posterior al establecimiento del

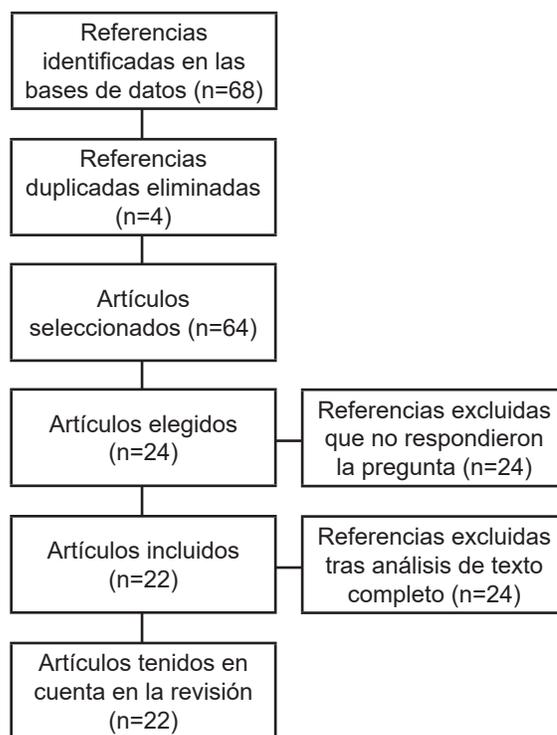


Figura 1. Diagrama de flujo (flujograma) de la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

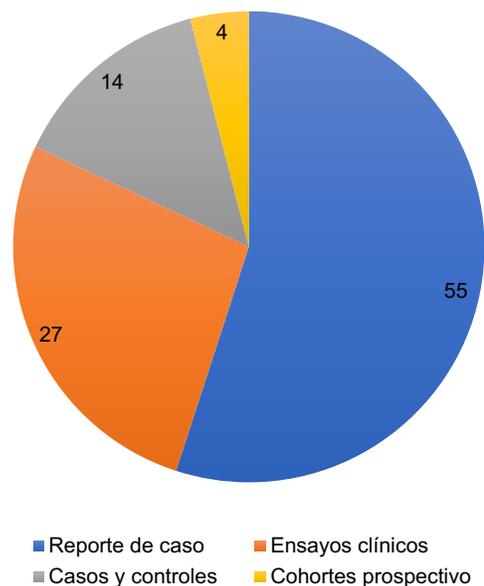


Figura 1. Cantidad de artículos por tipo de estudio.

quimerismo mediante el trasplante de células hematopoyéticas del donante previo al trasplante de órgano sólido, con cifras de

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión

Autores	Año	Objetivo	HLA compatibilidad	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Shapiro <i>et al</i>	1995	Se busca aumentar el quimerismo espontáneo en los receptores recién trasplantados y comenzaron un programa combinado simultáneo de riñón/medula ósea sin radiación previa al trasplante u otra terapia de citorreducción, pero postoperatorio se hizo inmunosupresión con tacrolimus y prednisona	HLA incompatible	FK506 y prednisona	3 x 10 ⁸ . Se irradiaron las bolsas de sangre, no los pacientes.	50% (5 de 10 pacientes) respondieron ante esteroides y se recuperó el órgano	9,9 meses	0,4 - 1,6 mg/dL	FISH PCR, FACS	aloinjertos con función conservada 10-28 años post trasplante evidenciando quimerismo sistémico, como estrategia clave en la tolerancia inmunológica.	Estos resultados y aquellos con 7 receptores de riñón-medula ósea tratados posteriormente han mostrado que el trasplante de riñón / médula ósea es sencillo de realizar y seguro.	
Reinmoen <i>et al</i>	1995	Determinar si se podía identificar la hiporreactividad en los receptores pediátricos de riñón y si se correlacionaba con un mejor resultado del injerto. También determinar si la hiporreactividad específica del antígeno del donante se correlaciona con el microquimerismo en sangre periférica y el resultado en receptores renales adultos.	No compatible	No	No	Rechazo crónico fue menor en los grupos con hiporreactiva, pero rechazo agudo no hubo significancia.	1 año	Mejora de la función renal	PCR	6 receptores desarrollaron microquimerismo a los 3 y después del trasplante pero luego a las 12 meses no tenían microquimerismo	Trasplante de medula ósea, puede generar una insensibilidad a antígenos específicos del doante en quimeras estables y puede generar una migración celular, en sangre periférica	No
Rao <i>et al</i>	1995	Evaluar la efectividad del trasplante de médula ósea como estrategia para inducir tolerancia inmunológica en trasplantes de órganos		No hubo régimen de acondicionamiento previo a HSCT. Terapia inmunosupresora (Tacrolimus, prednisona)	Infusión de células de médula ósea sin modificar	Hubo episodios de rechazo leve a moderado en 11 de 19 pacientes objeto de estudio. Que se resolvió con aumento transitorio de inmunosupresión	180-612 días	Función estable del injerto	Citometría de flujo, FISH y PCR	Evidencia de circulación de células de donante	Trasplante simultáneo de órgano y HSCT lleva a aumento del quimerismo sin someter a riesgo al paciente. El aumento del quimerismo llevo a algunos problemas a desarrollar hiporeactividad específica al donante, y podrían aspirar a retirarse la IS	Ninguno se le retiró Tacrolimus
Burke <i>et al</i>	1997	Se presenta los resultados de la infusión de médula ósea de donante como adyuvante de la inmunosupresión cuádruple (OKT3, Tacrolimus, Azatioprina y metilprednisolona) para el trasplante de riñón / páncreas de órgano sólido con un seguimiento de 1 año.	no compatible	OKT3 + FK506 + Azatioprina + Metilprednisolona	Inoculación de médula ósea	5 episodios (infusión de MO) y 6 grupo control, no hay evidencia estadística significativa	1 año	SI	Citometría de flujo	Mayor grado de quimerismo en sangre periférica en el grupo de médula ósea del donante, se puede detectar después de 1 año y quimerismo estable durante 6 meses	puede ser importante para desarrollo a largo plazo	No

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	Objetivo	HLA compatibilidad	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Spitzer <i>et al</i>	1999	Caso de una mujer de 55 años con enfermedad renal en etapa terminal secundaria a mieloma múltiple con trasplante de médula ósea combinada con histocompatibilidad y trasplante renal después de acondicionamiento con ciclofosfamida, globulina antimitótica e irradiación tímica. Se busca inducción de linfomatopoyético mixto después de un régimen preparativo no mioablativo para alotolerancia en un trasplante de órgano sólido	HLA idéntico	Ciclofosfamida, globulina antimitótica, irradiación tímica	Infusión intravenosa de médula ósea de 2,7x10 ⁸ /kg células nucleadas, otro infusión de neutrófilos y plaquetas	Después del trasplante, fibrinólisis controlado y Neutropenia febril	1 año	48 horas después, BUN y creatinina cayeron a 23 y 0,8mg/dl	PCR	Quimerismo linfomatopoyético mixto estable durante 9 semanas posteriores al trasplante y fue disminuyendo gradualmente en el primer año	Este caso demostró un enfoque de inducción de tolerancia para un aloinjerto y tolerancia a largo plazo y tiene un papel antimitoma del trasplante	se suspendió el día 73 después del trasplante
Strober <i>et al</i>	2000	Examinar el quimerismo y la reactividad anti-donante en una de las tres pacientes que continúan manteniendo su injerto 10 años después del informe inicial y más de 12 años después de la retirada de los fármacos inmunosupresores	Incompatibilidad de HLA	Irradiación total linfocítica + Globulina antimocito + Terapia inmunosupresora (prednisona)	CD34 entrecelulas, depleta de CD3+	No hubo rechazo	12 años	Función renal estable	PCR	12 años después de detecto microquimerismo	El microquimerismo no se pudo detectar en receptor porque hablan niveles de una célula donante en 50.000 células del receptor. El microquimerismo no es necesario para tolerancia y aceptación a largo plazo	31 meses después del trasplante se retiró terapia inmunosupresora
Bühler <i>et al</i>	2002	Lograr tolerancia inmunológica de un aloinjerto renal y una terapia antitumoral eficaz mediante la inducción de quimerismo linfomatopoyético mixto en dos pacientes con mieloma múltiple y enfermedad renal en etapa terminal	Compatible	Ciclofosfamida, ATGAM, radiación tímica	2,7 x 10 ⁸ mg/dL LT CD8+ 1x10 ⁷ mg/dL	No	4 años	< 1,1 mg/dL	Ensayos microssatelites	Quimerismo hematopoyético mixto con éxito en la inducción de tolerancia específica	MGH.	No específica
Trivedi <i>et al</i>	2005	Es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que evalúa la eficacia y seguridad de lograr un protocolo mixto de tolerancia asociado al quimerismo para receptores de aloinjertos renales de donante vivos emparentados	HLA no idéntico o HLA haploidentico	Infusión leucocítica del donante + irradiación específica en nodos linfáticos e inguinales, vertebras toracolumbares y pelvis + Ciclofosfamida + anticuerpos policlonales anti LT + terapia inmunosupresora (ciclosporina, treosulfan), trasplante de tejido renal intratímico	Infusión de médula ósea de donante sin modificar, a la médula, circulación porta y periférica del receptor + Infusión de células madre hematopoyéticas de sangre donante	Estudio 66 pacientes. Ningun paciente del grupo de tratamiento, 3 pacientes del grupo de control. Tratamiento 3 dosis IV metilprednisolona y tacrolimus para los rechazos resistentes a esteroides	378 días (1 año y 4 meses)	Mejores niveles en grupo de tratamiento, 1,23 mg/dL sin rechazo/ no CMV/injerto. Grupo de control creatinina serca 1,52 mg/dl	FISH	Se observó quimerismo mixto hematopoyético persistente en los 21 pacientes independientemente de la compatibilidad de HLA donante-receptor	Uso de MLHC en dosis bajas en modelos humanos para cuatro receptores superando las barreras del MHC y tolerancia inducida con mínimo acondicionamiento sin efectos adversos ni rechazo	6 meses post trasplante en pacientes con quimerismo consistente-mente positivo

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	Objetivo	HLA compatibilidad	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Trivedi <i>et al</i>	2006	Se describe el caso de un paciente de células madre embrionarias humanas para aumentar la tolerancia asociada al quimerismo, en un paciente de 40 años con insuficiencia renal crónica con 100% de deficiencia de la enzima G6PD, que se presentó a un trasplante renal con su hermana de compatibilidad HLA de 6/6	Compatible	Ciclofosfamida + anticuerpo anti células T, inoculación intraquímica	Inoculación intratímica de la médula concentrada del donante, infusión de células madre perifericas 1,44108 células /kg, y estimulación con citoquinas	Biopsia al día 7 posterior al trasplante mostor necrosis tubular aguda, y fue normal a los 100 días	40 días	creatinina serica media fue 1,3mg	FISH	quimerismo en sangre periférica fue del 1% pero después de células madre embrionaria subió al 8%	No hubo evidencia de daño inmunológico, este procedimiento fue seguro y eficaz en este caso	No uso de inmunosupresión posttrasplante
Scandling <i>et al</i>	2008	Describir la respuesta de un paciente de trasplante combinado de riñón y células madres hematopoyéticas de un donante compatible HLA, bajo un protocolo posttrasplante de irradiación linfode total y globulina antitímocito, con el fin de lograr quimerismo mixto persistente	HLA idéntico	Globulina antitímocítica de conejo, irradiación linfode total (Nodos linfáticos supra-diaphragmáticos, subdiaphragmáticos, 8x10 ⁶ de células timo, bazo), Ciclosporina, prednisona, micofenolato de mofetilo	Factor estimulante de colonias de granulocitos, 1x10 ⁶ CD3+ células T.	No	34 meses post trasplante (2.8 años)	1,2 mg/dL	Tandem	Quimerismo mixto persistente. LTCD8+ naive y efectores de memoria del paciente 19 meses post trasplante contienen <200 TREC por 100.000 células. En lugar de emigrar del timo, las células T CD8 + naive habían experimentado una expansión homeostática	Protocolo sianford, evidencia de que no se asocia a efectos adversos significativos, no presenta rechazo aloinjerito renal y mantiene la tolerancia en largo plazo	6 meses post trasplante
Solgi <i>et al</i>	2011	Determinar si la persistencia de microquimerismo después de una dosis baja de infusión de médula ósea sin regimen de acondicionamiento intenso esta asociado con función estable del injerto renal	HLA haploidentico	No hubo regimen de acondicionamiento. Dosis bajas de inmunosupresores en pacientes con infusión de MO, con diferencia principalmente en la ciclosporina	MO no modificada	Infeccion por Citomegalovirus, la funcion retardada del injerto que significa uso de diálisis durante la primera semana paso en 7 pacientes	28 meses	Funcion estable, 1,60mg/dl	PCR	mayor quimerismo en pacientes con infusion de MO	Supervivencia global, 100% con trasplante	Disminucion de uso de regimen inmunosupresivo en los pacientes con transfusion de medula osea
Fangmann <i>et al</i>	2011	Paciente de 18 años con leucemia mieloide aguda, que recibió trasplante de células hematopoyéticas haploidenticas de su padre, quien posteriormente desarrollo síndrome uremico hemolítico, que genero una enfermedad renal estadio 5 y requirió diálisis, después recibió el trasplante renal de su padre, logrando un estado de quimerismo hematológico, y alcanzando la remisión de enfermedad	HLA haploidentico	Irradiación total corporal + thiolepa + fludarabina + OKT3	Infusión de células CD34+ purificadas que contienen células T, también NK	No hubo rechazo	3 años	Funcion renal estable después de retirada de IS	Citometria de flujo y PCR	quimerismo completo	Despues de regimen mioelativo, se logro quimerismo 100% del donante que se mantuvo en el tiempo, posterior a la retirada de inmunosupresion, no hubo cambios en funcion renal, no hubo episodios de rechazo	IS fue retirada entre 14-100 dias despues de trasplante renal

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	Objetivo	HLA compatible	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Tangnararat-chakit <i>et al</i>	2012	Se presenta el resumen de un caso, que intenta inducir la tolerancia al trasplante renal mediante un principio similar de deleción clonal de células T alorreactivas in vivo después de la administración de células hematopoyéticas del donante y la administración de ciclofosfamida dos días después del acondicionamiento no mioablativo.	compatible	Irradiación linfóide total, ciclofosfamida, alemtuzumab, G-CSF, micofenolato de mofetilo	8, 1 x 10 ⁸ células/kg CD34 ENRIQUECIDAS	Neutropenia febril	3 meses el pte tuvo su vida normal	1.2 - 1.5 mg/dL	Citometría de flujo	Se logro quimerismo del donante completo	el uso de ciclofosfamida para eliminar células T alorreactivas, primero con sensibilizar con la administración de células hematopoyéticas	44 meses después del trasplante
Wagner <i>et al</i>	2013	Describir el curso clínico de un paciente con trasplante renal alogenico compatible con HLA, y trasplante de medula ósea en un paciente con enfermedad hepática terminal causada por mieloma múltiple. Se evaluó el quimerismo y se discontinuó la inmunosupresión, porque con niveles valle no hubo complicaciones.	HLA idéntico	Tacrolimus, ciclosporina y metilprednisolona + irradiación corporal total. Bolo de esteroides preventivo. Cubrimiento pt del aloinjerto por metilalan y delibrotide.	Trasplante autólogo de células madre periféricas. CD34+ 16.2 x 10 ⁶ /kg	Enfermedad injerto vs huesped sensible a esteroides, trombosis en cateter y sepsis con resolución completa sin compromiso funcional del aloinjerto renal.	4 años	0.84 mg/dL posterior EIVH 1.1 mg/dL	No dice	hematopoyesis normocelular de donante completo	El trasplante combinado logra remisión completa del mieloma múltiple, buena función renal y mejoras en la calidad y la condición de buena salud sin inmunosupresión en el paciente	2 años después del trasplante
Kawai <i>et al</i>	2014	Se presenta los resultados a largo plazo del trasplante renal con incompatibilidad de HLA sin inmunosupresión de mantenimiento en 10 pacientes después de un trasplante combinado de riñon y medula ósea.	HLA no compatible	3 sujetos recibieron regimen NKD03: ciclofosfamida +Ac monoclonal Humanizado Anti-CD2 + Ciclosporina A + irradiación tímica 2 sujetos recibieron regimen NKD03 modificado: Adición Rituximab, prednisona 5 sujetos con ITN036: Rituximab, Prednisona y tacrolimus en vez de CYA	Infusión de Médulo ósea no procesada	De los 5 sujetos que recibieron regimen NKD03, uno presento rechazo agudo mediado por anticuerpos, dos sujetos cumplieron los criterios para rechazo cronico cuando se les hizo biopsia a los 5-6 años después de trasplante. Los otros 5 sujetos con ITN036, uno desarrollo microangiopatía trombótica probablemente por toxicidad de tacrolimus, y otro sujeto desarrollo rchazo agudo severo mediado por células T	2-5 años	Durante la IRA, los niveles de creatinina estuvieron entre 3.5-14.5 mg/dL. Después de la recuperación, la función renal estuvo estable, excepto en aquellos que presentaron rechazo	No específica	Todos los sujetos desarrollaron quimerismo mixto transitorio, que se volvió indetectable a las 2-3 semanas después de trasplante combinado MO-renal	Para alcanzar el quimerismo es necesario la administración de MO del donante, y tambien es importante bloquear coestimulador (CD40/CD154, B7/CD28) para alcanzar tolerancia. A pesar de resultados prometedores a largo plazo de supervivencia de injerto renal, un problema es IRA. No hubo admisiones por infecciones, no hubo desarrollo de malignidades a comparación de un grupo con trasplante renal bajo manejo convencional	La retirada de inmunosupresion se hizo en 8 de 10 entre los 8-14 meses

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	Objetivo	HLA compatibilidad	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Leventhal <i>et al</i>	2015	Evaluación de 19 pacientes durante 18 meses con nuevo protocolo de tolerancia fase IIB en receptor de riñón de donante vivo con HLA incompatible mas facilitadores de aloinjertos de células madre hematopoyéticas. Se evaluó la reconstitución inmune y la inmunocompetencia en receptores quiméricos persistentes comparados con receptores quiméricos y no quiméricos transitorios	Incompatibilidad de HLA	Fludarabina + ciclofosfamida + irradiación total del cuerpo + terapia inmunosupresora (tacrolimus, MMF) (NORTHWESTERN)	FCRx (productos de HSC procesados) Se removieron células maduras productoras de enfermedad GVHD y se mantuvo las células progenitoras, facilitadoras	No hubo rechazo, si hubo recaída de la enfermedad que llevo a la falla renal en primer lugar	18 meses	Función renal estable	genotipificación de población de longitud de secuencia simple, que codifican repeticiones cortas en tandem	17 pacientes fueron objeto del estudio. 12/17 quimerismo permanente; 4/17 quimerismo transitorio; 1/17 nunca quimerico	Ninguno de los sujetos produjo Ac específicos a pesar de la retirada de inmunosupresión, y aunque hay incompatibilidad de HLA, ninguno de los sujetos exhibió enfermedad injerto contra huésped	Al año se retiró la inmunosupresión si se cumplía con ciertos criterios
Yilmaz <i>et al</i>	2015	Caso de hombre sometido a trasplante alogénico de células madre de su hermano hace 16 años debido a una leucemia crónica y desarrollo de enfermedad renal terminal por hipertensión y se sometió a un trasplante renal a un mismo hermano. El paciente fue seguido sin inmunosupresión por quimerismo total	HLA idéntico	Tacrolimus, globulina antitrombótica, metiprednisolona, se bajaron las dosis gradualmente	Hace 16 años tenía leucemia mielode crónica y le hicieron un trasplante de células madre de su hermano	No hubo rechazo	55 meses	Función renal normal creatinina (0,86 mg/dL)	PCR	quimerismo completo en el 3er mes	Éxito en este caso, con buena función renal y TFG, se genero tolerancia inmunológica, y se evito nefrotoxicidad por el uso a largo plazo de inmunosupresores	al 3er mes se suspendieron los fármacos inmunosupresores
Scandling <i>et al</i>	2015	Proveer información actualizada sobre una cohorte inicial de 6 pacientes con incompatibilidad de HLA, una segunda cohorte de 22 pacientes con compatibilidad de HLA y una nueva cohorte de 10 pacientes con compatibilidad de haplotipos HLA, a los cuales se les administró régimen de acondicionamiento TLI y ATG, más una infusión de células hematopoyéticas del donante para lograr quimerismo mixto, tolerancia y retirada de terapia inmunosupresora	3 cohortes: cohorte con HLA no idéntico, cohorte idéntico, cohorte con HLA haploidéntico	Irradiación total linfocítica + Globulina antimocito + terapia inmunosupresora (ciclosporina, MMF y prednisona)	Infusión de células madre sanguíneas, enriquecidas con CD34+ y de células T CD3+	1ra cohorte: dos ptes a los que se les retiró IS tuvieron rechazo. 2da cohorte: 4 ptes tuvieron rechazo antes de IS. 3ra cohorte: sin episodios de rechazo	1ra cohorte: 160 meses aprox. 2da cohorte: 101 meses aprox. 3ra cohorte: 12 meses	1ra cohorte: niveles estables de Cr (1,2-2,4). 2da cohorte: niveles estables de Cr (0,7-1,6). 3ra cohorte: niveles estables de Cr (0,9 -1,9)	Analisis de polimorfismos de longitud de repeticiones cortas en tandem	1ra cohorte: 2 pacientes desarrollaron quimerismo transitorio no mayor a 3 meses. 2da cohorte: 16 ptes desarrollaron quimerismo por al menos 6 meses, que se observaron por 8 años. la supervivencia fue del 86%. El protocolo de inducción de tolerancia mostró mayor efectividad en la cohorte de pacientes con HLA idéntico, Al 75% se le retiró con éxito la IS, si posterior episodios de rechazo, aunque el quimerismo fue transitorio	Durante 14 años, la supervivencia del injerto renal fue del 100%, a comparación de cohorte de rechazo. HLA idéntico se retiró IS entre 6-14 meses después de trasplante sin rechazo posterior. 3ra cohorte: en 2 ptes se retiró IS entre 9-12 meses después de trasplante con HLA idéntico, la IS, si posterior episodios de rechazo, aunque el quimerismo fue transitorio	1ra cohorte: 2 ptes se les retiró IS a los 12 meses, pero se retomó por episodios de rechazo. 2da cohorte: se retiró IS entre 6-14 meses después de trasplante sin rechazo posterior. 3ra cohorte: en 2 ptes se retiró IS entre 9-12 meses después de trasplante con HLA idéntico, la IS, si posterior episodios de rechazo, aunque el quimerismo fue transitorio

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autores	Año	Objetivo	HLA compatibilidad	Inducción de inmunosupresión	Administración de células	Rechazo	Seguimiento	Función renal estable / cr	Prueba para detectar quimerismo	Quimerismo	Largo plazo	Suspensión de inmuno supresores
Ji <i>et al</i>	2015	Mostrar la experiencia en inducción de tolerancia inmunológica a una paciente que recibió trasplante de células madre hematopoyéticas y trasplante renal de un donante con HLA haploidentico	HLA haploidentico	Fludarabina + Glocbulina antitímico total + terapia inmunosupresora (tacrolimus, MMF, esteroides)	Infusión de células madre sanguíneas periféricas, previamente cultivadas enriquecidas con CD34+ y depletadas de células T periféricas	Hubo rechazo 4 meses después de la discontinuación de terapia inmunosupresora	14 meses	4 meses después de inmunosupresión creatinina ascendió de 0.89 a 2.94. Al retirar inmunosupresión bajo a 1.41 y se mantuvo estable.	No específica	Quimerismo mixto por 8 semanas	Baja actividad de la reacción linfocítica mixta sostenida, sin señales de rechazo y la fx renal se mantuvo estable hasta 4 meses después de la retira de IS. Se logró tolerancia inmunológica temporal	7 meses después de trasplante se retiro terapia inmunosupresora, pero se retomó, a los 4 meses por rechazo
Spitzer <i>et al</i>	2019	Informar el primer trasplante exitoso de médula ósea y riñón de un hermano donante compatible con HLA, después del acondicionamiento no ablativo de paciente con mieloma múltiple y enfermedad renal terminal. Se reportan 9 casos que se sometieron al tratamiento similar para mieloma múltiple con enfermedad renal terminal	Compatible	Ciclofosfamida, ATGAM, irradiación tímica	Infusión IV de médula ósea del donante 2,7 x 10 ⁸ / kg de células nucleadas	2 pacientes presentaron rechazo celular agudo, tipo II. El rechazo del aloinjerto se revirtió en ambos pacientes después de tratamiento. Se retiro inmunosupresión sostenida por más de 14 años con función renal conservada.	20 años	La función renal se mantuvo normal, en ese momento y por más de 12 años después de la retirada de la inmunosupresión	Tandem	Quimerismo linfematopoyetico: linajes celulares CD3+ CD33+ generaron quimerismo total del donante. Se sostiene la tolerancia por más de 14 años del segundo trasplante de células	Se evidenció viabilidad de realizar trasplante combinado como una estrategia viable para la inducción de tolerancia en trasplante renal en etapas terminales sin efectos adversos y sostenido en el tiempo	Remisión de MM y supervivencia del aloinjerto renal libre de inmunosupresión se logró en 7 de los 10 pacientes
Ardissino <i>et al</i>	2019	Se describe un caso de una niña con leucemia linfoblástica aguda, que se le realizó trasplante de células madre hematopoyéticas, que posteriormente desarrollo síndrome uremico hemolítico atípico y requirió trasplante renal de donante compatible HLA, por lo que se hizo sin inmunosupresión pero con inhibición de anti-C5	Haploidentico	Treosulfan, fludarabina, rituximab, 4Gy irradiación corporal total, ATG, sirolimus y MMF		No	9 meses	<0.5 mg/dL	VNTR	Quimerismo total. El padre fue el donante doble	La inmunosupresión se puede retirar de forma segura en caso de que sea el mismo donante para ambos injertos y el receptor presente quimerismo completo documentado	No se dio pues presentaba quimerismo total, ya que en este caso la paciente meses previos recibió HSCT
Lee <i>et al</i>	2020	Se presentaron los resultados del estudio clínico, que intento la inducción del quimerismo mixto transitorio a través del trasplante combinado de riñón y médula ósea con regímenes de acondicionamiento no ablativo utilizado ciclofosfamida, fludarabina e irradiación tímica para promover la tolerancia en los receptores de trasplante renal	HLA incompatible	Ciclofosfamida, rituximab, glocbulina antitímica de conejo, irradiación tímica. Variación en las dosis. Tacrolimus y esteroides como mantenimiento de la inmunosupresión.	1x10 ⁹ células mononucleadas/kg	en 2 de 3 protocolos se presentó rechazo, el cual respondió a esteroides	6 años	<1.3 mg/dL	"DNA. CANITO II clasificador de células activado por fluorescencia Wizard Genomic DNA Purification Kit"	Evaluación de 3 protocolos, modificados en base al del MGH	La supervivencia a largo plazo del aloinjerto renal sin mantenimiento de IS puede lograrse mediante la inducción de quimerismo mixto después de CKBMT. Tolerancia inmunológica sostenida a pesar de quimerismo transitorio.	1 año post trasplante con biopsina negativa de rechazo

creatinina post trasplante entre 0,4 - 1,6 mg/dL, significativamente mejores en comparación al grupo de control en los estudios, los cuales recibieron terapia inmunosupresora crónica convencional. A excepción, Scandling *et al* reportaron una cohorte con niveles de creatinina entre 1,2 - 2,4 y otra con niveles entre 0,9 - 1,9,⁹ y Kawai *et al* describieron que durante una lesión renal aguda, la creatinina sérica oscilaba entre 3,5 a 14,5 mg/dL, valores que una vez resuelta la condición se restablecieron con la función renal en rangos de normalidad, a excepción de aquellos pacientes quienes presentaron rechazo.¹¹

En la mitad de los artículos revisados, se identificó que no hubo episodios de rechazo agudo o crónico en la población que logró quimerismo, sin embargo en los 11 artículos restantes se demostró que los pacientes desarrollaron episodios de rechazo celular agudo durante la retirada de la terapia inmunosupresora, donde la mayoría fue reversible después de retomar la inmunosupresión, con pocas pérdidas de injerto renal. Con respecto a la terapia inmunosupresora, el rango de tiempo de retirada después del trasplante renal y de células madre hematopoyéticas fue de 1 mes a 31 meses, con un promedio de retiro de 2,4 meses. La suspensión de la terapia inmunosupresora se mantuvo estable entre 4 a 55 meses, con un período de seguimiento de 3 a 20 años.

Finalmente, los 22 artículos incluidos en esta revisión, concluyeron que el quimerismo tiene un papel en la inducción de tolerancia inmunológica que mejora la supervivencia del injerto renal en pacientes sometidos a trasplante renal.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistematizada de la literatura se analizaron las publicaciones de los últimos 25 años (1995 a 2020) para comparar la eficacia del quimerismo en la inducción de tolerancia inmune con la terapia inmunosupresora convencional en la supervivencia del trasplante renal. La discusión se realizó de acuerdo con la compatibilidad del HLA, los mecanismos de quimerismo, viabilidad del quimerismo y los mecanismos de rechazo.

Compatibilidad HLA

La determinación de la compatibilidad del HLA entre donante y receptor en el caso de trasplante renal es fundamental para la supervivencia del injerto a largo plazo. Según Chang, en el 2008, el *Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient* (OPTN/ SRTR), reportó que la supervivencia a cinco años de receptores con HLA compatible fue del 88% comparado con un 79% de receptores con HLA no compatibles.¹² En un reporte de caso, el trasplante renal después de un trasplante de MO de un donante con HLA idéntico, demostró tolerancia del injerto sin necesidad de terapia inmunosupresora de mantenimiento.¹³ Sin embargo, Su *et al* analizaron una muestra de 33.343

receptores de trasplante renal cadavérico durante cuatro años, donde se observó una reducción progresiva en la importancia de la compatibilidad del HLA en la supervivencia del injerto, en el primer año se encontró que sólo tres incompatibilidades de HLA incrementan el riesgo de falla de injerto, para el cuarto año ya se requería de cinco incompatibilidades para representar un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad comparado con los pacientes con HLA compatible.¹⁴ Leventhal *et al* determinaron la inducción de tolerancia inmunológica en dos grupos de pacientes, el primero con HLA idéntico y el segundo con HLA compatible, tras el trasplante de células madre hematopoyéticas provenientes del donante de injerto renal, con lo cual se concluyó que en receptores con HLA idéntico, la tolerancia, no depende del quimerismo mixto persistente, en cambio, en el grupo de HLA no perfectamente compatible, se requiere de un régimen de condicionamiento que pueda generar un quimerismo más duradero, para inducir tolerancia inmunológica.¹⁵ Busque *et al* pudieron concluir lo mismo, ya que en el grupo de pacientes con HLA idéntico, a pesar de perder el quimerismo se logró tolerancia y la retirada de la inmunosupresión, por el contrario, los pacientes con HLA no compatible que no presentaron episodios de rechazo estaba asociado con un quimerismo mixto persistente.¹⁶

En contraposición a lo planteado por estos investigadores, Buhler *et al* reportaron en dos pacientes con HLA no perfectamente compatible el establecimiento de tolerancia inmunológica sin episodios de rechazo y función renal estable durante cuatro años de seguimiento a pesar de un quimerismo transitorio;¹⁷ asimismo, Strober *et al* describieron el caso de un paciente con HLA no compatible que logró quimerismo transitorio con supervivencia de injerto renal de 12 años; no obstante son casos aislados que no representan la características de una población.¹⁰ Por otro lado, Reinsmoen *et al* propusieron que la pobre respuesta a los antígenos del donante, no está relacionada con la compatibilidad del HLA, sino por otros mecanismos como el quimerismo, sin embargo, por la baja frecuencia del quimerismo encontrado en los receptores, no se logró establecer una relación directa entre tolerancia inmunológica y quimerismo.¹⁸ Aunque la compatibilidad del HLA es un factor relevante para la inducción de tolerancia inmunológica, los regímenes de acondicionamiento no mieloablativos o linfocitos reductivos, han reducido el riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped o rechazo del injerto, al realizar mecanismos de tolerancia central y periférica, que disminuyen la cantidad de linfocitos T alorreactivos y de anticuerpos específicos contra donante, lo que hace posible alcanzar tolerancia inmunológica independiente de la compatibilidad del HLA.

Mecanismos de inducción de quimerismo

El lograr tolerancia inmunológica en trasplante de órgano sólido mediante el quimerismo, es el más reciente objetivo en el área de inmunología y trasplantes. Tres grupos en Estados Unidos, la

Universidad de Harvard, la Universidad de Stanford y el grupo de la Universidad de Louisville y Northwestern, han sido los pioneros en crear protocolos de inducción de tolerancia inmunológica en el contexto clínico, basado en el trasplante de células madre hematopoyéticas en conjunto con trasplante renal, en receptores condicionados, para crear estado quimérico.¹⁹

Para lograr el quimerismo es necesario emplear regímenes de condicionamiento que supriman el sistema inmune del receptor y permita establecer el injerto de células madre hematopoyéticas.² El régimen mieloablativo es el más agresivo, puesto que, al emplear altas dosis de irradiación, se oblitera la médula ósea del receptor para ser reemplazada por la del donante, lo que se traduce en quimerismo completo. Este régimen se ha usado en casos de trasplante de médula ósea y renal simultáneo, por ERC inducida en pacientes con mieloma. Fangmann *et al* describieron haber usado un régimen mieloablativo en un paciente con leucemia mieloide aguda que desarrolló ERC, lo que provocó quimerismo completo del donante;²⁰ así mismo, Ardissino *et al* en una paciente diagnosticada con leucemia linfoblástica aguda,²¹ y Wagner *et al* en un paciente con mieloma y ERC, reportaron el uso irradiación corporal total antes del trasplante de médula ósea logrando el mismo resultado.²² Al desarrollar quimerismo completo del donante, la totalidad de las células del sistema hematopoyético son derivadas del donante, lo que hace que, al realizar el trasplante renal del mismo donante, se reconozca como injerto autólogo, no se desencadene episodios de rechazo y se establezca la tolerancia inmunológica, aunque se corre un mayor riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped.

Sin embargo, la mieloablación aparte de generar muerte celular del sistema hematopoyético, afecta otros tejidos con altas tasas de división mitótica, generando mayor morbilidad, por lo que este método no es la mejor opción en pacientes sin malignidad. Es por eso que el grupo de la Universidad de Louisville/Northwestern implementó un modelo no mieloablativo consistente en una dosis baja de irradiación corporal total junto con altas dosis de ciclofosfamida postrasplante, un citotóxico que afecta principalmente el sistema hematopoyético.² Con este régimen, se ha logrado inducir quimerismo mixto puesto que la médula ósea del receptor es capaz de recuperarse a pesar de la toxicidad recibida, lo que permite la coexistencia del sistema hematológico de receptor y donante.³ Así lo demuestra el ensayo clínico desarrollado por este grupo, en el que, de 17 pacientes analizados, 12 lograron alcanzar quimerismo mixto persistente y cuatro quimerismo mixto transitorio, sin generar enfermedad injerto contra huésped ni rechazo del aloinjerto.²³

Por otro lado, el grupo de Stanford y de Boston desarrollaron regímenes linforeductivos. El primero, restringe la irradiación a tejido linfático, incluyendo nodos supradiafragmáticos, subdiafragmáticos, timo y bazo junto con la aplicación de globulina

antitimocito; el segundo limitó la irradiación al timo junto con el uso de anticuerpos monoclonales depletores de células T.¹⁹

La irradiación linfocítica total genera una depleción de la mayoría de los linfocitos en los tejidos linfáticos, además la administración de globulina antitimocito genera una rápida reducción de linfocitos T circulantes, sin embargo, el repertorio de células T del receptor recupera sus niveles precondicionamiento, por lo que se observa la presencia de quimerismo mixto en pacientes sometidos a este régimen. En un estudio de cohortes de 38 pacientes con enfermedad renal estadio final, Scandling *et al* pudieron observar un conteo absoluto de células T CD4+ considerablemente reducido durante el primer año y de células T CD8+ en los primeros tres meses posteriores al trasplante, pero que posteriormente se recuperaron,⁹ lo que se traduce en quimerismo mixto. Por otro lado, Strober *et al*. reportaron el caso de un paciente sometido al mismo protocolo, que después de 12 años de la retirada de terapia inmunosupresora y supervivencia del injerto renal, no se detectó células madre sanguíneas periféricas de donante en el paciente, lo que indica que tuvo un quimerismo mixto transitorio, el cual fue suficiente para inducir tolerancia inmunológica, puesto que se demostró una baja reactividad de linfocitos T a antígenos del donante y no se detectaron anticuerpos anti-HLA.¹⁰

Otros investigadores se han basado en el protocolo de la Universidad de Stanford, pero le han hecho algunas modificaciones para mejorar la duración del quimerismo. En un reporte de caso donde se administró ciclofosfamida posterior a una primera infusión de células hematopoyéticas del donante, se demostró que hubo una disminución en la reacción linfocitaria mixta, lo que sugiere una reducción de los linfocitos T alorreactivos.²⁴ Así mismo, Trivedi *et al* enroló a 33 pacientes con enfermedad renal estadio final a trasplante renal y de células hematopoyéticas, quienes recibieron irradiación linfocítica total, ciclofosfamida y anticuerpos anti células T, que indujo quimerismo mixto persistente en 21 pacientes, quienes mantuvieron función renal estable y sin episodios de rechazo.²⁵ No obstante, Ji *et al* reportó haber usado en una paciente una dosis de irradiación linfocítica total, globulina antitimocito y fludarabina, un antimetabolito con efecto citotóxico, el cual no tuvo gran implicación en la persistencia del quimerismo y en la tolerancia inmunológica a comparación de la ciclofosfamida, ya que la paciente desarrolló quimerismo mixto transitorio que desapareció a las ocho semanas postrasplante y episodio de rechazo.²⁶

La irradiación tímica al parecer, genera una depleción de los timocitos maduros que podrían desencadenar una respuesta de rechazo, además permite la configuración de un estado quimérico mixto intratímico para la deleción clonal de células T alorreactivas tanto del receptor como del donante.⁷ En un ensayo clínico llevado a cabo por el Hospital General de Massachusetts, se empleó el protocolo desarrollado por la Universidad de Harvard

en 10 pacientes, quienes recibieron irradiación tímica junto con anticuerpos depletadores de células T y ciclofosfamida. Kawai *et al* reportó que todos desarrollaron quimerismo mixto transitorio, el cual se volvió indetectable a las tres semanas postrasplante, sin embargo, fue suficiente para que siete pacientes iniciaran retirada de inmunosupresión, mantuvieran función renal estable, sin presencia de linfocitos T alorreactivos y de anticuerpos anti-HLA, durante un rango de cinco a once años.¹¹ Spitzer *et al* reportaron nueve pacientes con mieloma y ERC sometidos a irradiación tímica junto con ciclofosfamida y globulina antitimocito, quienes desarrollaron quimerismo mixto transitorio que luego de siete a nueve semanas empezó a volverse indetectable. A pesar de esto, los pacientes tuvieron remisión completa de su mieloma y lograron tolerancia inmunológica sin episodios de rechazo.²⁷

Los esfuerzos por evitar cualquier forma de radiación son bastantes, por lo que varios autores han intentado aplicar regímenes no reductivos. Shapiro *et al* y Solgi *et al*, llevaron a cabo trasplante renal y de células hematopoyéticas sin régimen de condicionamiento ablativo o reductivo adicional a la terapia inmunosupresora convencional, con el cual los pacientes lograron alcanzar microquimerismo; las tasas de rechazo agudo, decaimiento de función renal e infección postrasplante fue similar al grupo control sin infusión de células hematopoyéticas, sin embargo aquellos con microquimerismo tuvieron mayor supervivencia del injerto renal.^{28,29} Resultados similares obtuvieron Rao *et al*, para quienes los pacientes que recibieron infusión de médula ósea previo al trasplante de órganos, lograron quimerismo transitorio y menor respuesta contra antígenos del donante en el 52% de los casos comparado con el 26% en los controles.³⁰ Por otro lado, Burke, a pesar de no usar un régimen ablativo, adicionó a la terapia inmunosupresora convencional un anticuerpo depletor de células T,³⁰ esto no tuvo mayor impacto en los resultados, siendo similares a los reportados anteriormente por Shapiro *et al*.

Otro componente importante en los protocolos de inducción de tolerancia inmunológica es la característica del injerto de células hematopoyéticas, de este depende el establecimiento del quimerismo y el riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped. Las células madre sanguíneas periféricas tienen una gran cantidad de células T, lo que genera una menor capacidad para inducir tolerancia y mayor riesgo de generar enfermedad injerto contra huésped, por tal razón, el grupo de la Universidad de Harvard utiliza médula ósea de cresta iliaca no modificada que provoca el desarrollo de quimerismo mixto,¹⁹ aunque el ensayo clínico desarrollado por Kawai *et al*. demostró que el quimerismo mixto dejó de ser detectable tres semanas después del trasplante combinado,¹¹ Trivedi *et al*. logró inducir quimerismo mixto persistente en 21 pacientes, esto puede deberse a que usaron altas dosis de células madre hematopoyéticas.²⁵ La Universidad de Stanford, decidió trasplantar células madre periféricas enriquecida con células CD34+ y con menor número de

células T que ha logrado inducir quimerismo mixto transitorio y persistente, resultado independiente de la compatibilidad de HLA. Por último, la Universidad de Louisville/Northwestern utiliza células facilitadoras, compuestas de dos poblaciones celulares que pueden diferenciarse a una morfología dendrítica o linfocítica,¹⁹ Leventhal *et al* reportaron que parte de los participantes desarrollaron quimerismo mixto persistente y aquellos que desarrollaron quimerismo mixto transitorio se debe probablemente a una dosis subóptima de células hematopoyéticas.²³

Evaluación de la viabilidad del Quimerismo

Una vez establecido el quimerismo y realizado el trasplante de órgano sólido, la función renal se evalúa indirectamente mediante creatinina sérica, una prueba sencilla y económica. Este marcador a pesar de ser ampliamente usado, no es exacto, ya que la concentración de creatinina sérica refleja múltiples variables no relacionadas, como filtración glomerular, secreción tubular, generación endógena, ingesta dietaria y eliminación extrarrenal al igual que es dependiente de variables como masa muscular del individuo lo cual está relacionado al sexo, edad y estímulos exógenos como terapia crónica de glucocorticoides.³² Con el fin de unificar valores se establece un intervalo entre los 20 y 70 años, con una media para los hombres de 0,9 (0,63 - 1,16 mg/dL) y mujeres de 0,7 (0,48 - 0,93 mg/dL) permitiendo valores más certeros sin importar el lugar donde se tome.³³

En la ERC se presentan niveles elevados de creatinina sérica no solo por el compromiso en la excreción renal propio de la enfermedad, la proporción de secreción de creatinina por las células tubulares en estos pacientes está aumentada hasta un 50-60%.^{34,35} Al igual, en la función retardada del injerto, una afección común que afecta al 30% de los pacientes que reciben riñón de donante cadavérico, condición asociada a aumentos en la frecuencia de rechazo agudo, pobre función y supervivencia del injerto a largo plazo; el marcador clave en su diagnóstico es creatinina sérica alta persistente.³⁶ Por lo que, a pesar de sus limitantes, se establece como un marcador útil y certero para identificar trasplantes renales de riesgo medio y alto.

Con el fin de evidenciar la certeza de los resultados, se establece que una correcta evaluación de la función renal por creatinina sérica debe contar con mediciones individuales y longitudinales, como las realizadas en los estudios de esta revisión. Las mediciones en serie permiten el análisis confiable ya que tienen en cuenta los intervalos de referencia y variables en la progresión individual, lo que permite que el clínico pueda identificar de manera temprana falla terapéutica.³⁷

Se evidenció que todos los pacientes que lograron quimerismo presentaron una reducción rápida y significativamente mayor en los niveles de creatinina sérica en comparación a los grupos

de control tratados con terapia estándar inmunosupresora en el mismo periodo de tiempo, lo cual se vio reflejado en una mayor supervivencia del injerto. Por lo tanto, una recuperación rápida y sostenida de la función renal en los primeros meses post trasplante, evidenciado por la rápida normalización de los niveles de creatinina, en pacientes que desarrollaron quimerismo, tiene relación con pertenecer al grupo de pacientes que sostuvieron tolerancia a largo plazo durante el seguimiento post trasplante. Esta evaluación comparativa con el manejo estándar, muestra la diferencia significativa en la recuperación de la función renal y supervivencia del injerto, impactando positivamente en la calidad de vida de los pacientes y en una mejor recuperación. Lo que permite establecer, una relación entre el quimerismo como factor clave en la rápida recuperación de la función renal post trasplante en comparación al estándar de inmunosupresión sostenida.

El índice de reducción de creatinina individualizado predice buena función temprana del injerto, al igual que mejora la precisión de detección de pacientes con mal pronóstico.^{38,39} La relación de reducción y normalización de valores de creatinina en los pacientes con quimerismo y trasplante combinado de órgano y médula ósea, está relacionada directamente con mejores resultados respecto a la tolerancia a largo plazo y función renal conservada, se establece la tasa de reducción de creatinina post trasplante como un valor que permite identificar el grupo de pacientes que tendrá mayor probabilidad de resultados desfavorables a largo plazo en caso de que no se normalicen, ayudando a definir con esta medición relativamente sencilla la progresión del injerto.

Mecanismos de rechazo (Rechazo, seguimiento, suspensión de medicamentos)

El periodo postrasplante es un tiempo crítico donde ocurren los mecanismos de rechazo, hiperagudo, agudo, crónico u otras complicaciones médicas. Las complicaciones médicas postoperatorias como las infecciones virales o bacterianas, son tratadas de manera exitosa, sin generar mortalidad o pérdida del injerto de manera directa. Además, se ha visto una asociación entre quimerismo persistente y una disminución de infecciones graves.²³

El desarrollo de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), es una de las complicaciones más comunes y con una variedad de manifestaciones clínicas que pueden ir de leves a severas. El riesgo de desarrollar EICH, depende del régimen de condicionamiento que se utiliza, siendo mayor cuando se utilizan regímenes mieloablativos, principalmente la irradiación corporal total, por eliminación completa del sistema hematopoyético del huésped, sin embargo, se encontró que es un evento reversible, y en la mayoría de casos hubo mejoría clínica, lo que permitió la retirada de inmunosupresión. Por otra parte, el uso de inmunosupresores principalmente la ciclosporina genera una nefrotoxicidad con un patrón isquémico similar al rechazo agudo,^{40,41}

este efecto se asocia con dosis muy altas, en el análisis Trivedi *H et al* 2005, muestra que 13 pacientes generaron una toxicidad aguda por ciclosporina,²⁵ sin embargo, las dosis de este fármaco en la mayoría de artículos fueron disminuyendo gradualmente hasta obtener dosis mínimas e incluso retirar el medicamento, disminuyendo así la nefrotoxicidad.

En cuanto los mecanismos de rechazo agudo y crónico, Busque *et al* 2018, encontraron que hubo episodios de rechazo leve cuando se disminuyó gradualmente las dosis de los inmunosupresores,¹⁶ también Lee *et al* 2020, reportaron desarrollo de rechazo agudo grado IIA después de 25 meses de retiro de terapia inmunosupresora, que obligó a retomar la terapia convencional,⁴² en otro estudio se mostró un rechazo un mes después de la suspensión de la inmunosupresión. Byung 2015 mostraron desarrolló de un rechazo agudo grado IIA en un paciente después de 127 días sin terapia inmunosupresora, pero gracias a esteroides más la inmunoglobulina antitimocítica el día 366 logró tener una función renal normal que mantuvo por 407 días.²⁶ No obstante de la presencia de episodios de rechazo agudo durante la retirada de inmunosupresión, el aumento en la frecuencia de la biopsia renal y uso de la clasificación de Banff de forma seriada con o sin síntomas de rechazo renal, aumentó la detección temprana de episodios de rechazo, y por consiguiente una intervención anticipada con bolos de esteroides, lo que produjo una disminución de la incidencia de rechazo a largo plazo.

En general, se puede demostrar que la disminución a niveles mínimos de los inmunosupresores, reduce la morbimortalidad asociado al uso prolongado de estos. Además, la generación de tolerancia inmunológica a través del quimerismo, permite el destete de la terapia inmunosupresora, logrando una mayor supervivencia del injerto a largo plazo en comparación a la población que mantiene el uso de inmunosupresores para evitar mecanismos de rechazo.

CONCLUSIONES

El trasplante renal es una buena estrategia terapéutica para pacientes con falla renal en estadios avanzados, sin embargo, el éxito de este se ve limitado por la incompatibilidad del HLA y por la terapia inmunosupresora crónica, estrategia terapéutica convencional, que aunque ha logrado disminuir exitosamente las tasas de rechazo agudo, no ha tenido éxito con el rechazo crónico y se relaciona con efectos adversos que aumentan la morbilidad y mortalidad del paciente. Con la inducción de la tolerancia inmunológica mediante el quimerismo mixto, se plantea la posibilidad de superar estas limitaciones.

Los diferentes regímenes de condicionamiento planteados por los tres grupos con experiencia en la aplicación clínica, han demostrado que pueden inducir quimerismo mixto, gracias a que la toxicidad generada por la irradiación y medicamentos citotóxicos

no perjudican la recuperación de la médula ósea del receptor, y permite que coexistan ambos sistemas. Independiente de la duración del quimerismo, tanto persistente como transitorio, pueden inducir tolerancia inmunológica, aunque los casos más exitosos se han visto en pacientes con quimerismo estable. La tolerancia inmunológica se traduce en mayor supervivencia del injerto renal, manifestado en menor tasa de rechazo y estabilidad de la función renal y mayor supervivencia a largo plazo; así mismo ha hecho posible el retiro de medicamentos inmunosupresores ya que mediante el quimerismo mixto se induce tolerancia central y periférica, creando un ambiente regulador sin la necesidad de inmunosuprimir al receptor, esto ha hecho posible reducir la morbilidad y mortalidad asociada a las complicaciones que trae el uso prolongado de estos medicamentos. A pesar de que los protocolos se han realizado en una población limitada y la mayoría de los resultados provienen de reportes de caso, es una estrategia que proporciona mayor seguridad y eficacia en comparación con la terapia inmunosupresora convencional, lo que genera un nuevo precedente en el campo de la inmunología de trasplantes.

RECOMENDACIONES

En la actualidad existen pocos estudios que determinen la eficacia del quimerismo en la inducción de la tolerancia inmunológica con la terapia farmacológica de inmunosupresión para la supervivencia del trasplante renal, por lo que recomendamos hacer muchas más investigaciones en esta área, principalmente ensayos clínicos, que logren generar resultados concluyentes para favorecer la estandarización de la técnica a través del diseño de protocolos que se puedan aplicar en la práctica clínica.

REFERENCIAS

- Herrera-Gomez F, Nocito-Colón M, Martín-García D, *et al.* Tolerancia inmunológica y trasplante renal. *NefroPlus*. 2014; 6(1): 15-19. DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2014.Sep.12613
- Messner F, Etra JW, Dodd-O JM, Brandacher G. Chimerism, Transplant Tolerance, and Beyond. *Transplantation*. 2019; 103(8):1556-1567. DOI: 10.1097/TP.0000000000002711. PMID: 30896678.
- Phillips, BL, Callaghan, C. The immunology of organ transplantation. *Surgery (Oxford)*; 2020. DOI: 10.1016/j.mpsur.2020.04.008
- Busque S, Scandling JD, Lowsky R, Shizuru J, Jensen K, Waters J, *et al.* Mixed chimerism and acceptance of kidney transplants after immunosuppressive drug withdrawal. *Sci Transl Med*. 2020; 12(528):eaax8863. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax8863.
- Mathew JM, Leventhal JR. Cell therapy can enable minimization of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(9):486-487. DOI: 10.1038/s41581-020-0330-5
- Salisbury EM, Game DS, Lechler RI. Transplantation tolerance. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(12):2263-72. DOI: 10.1007/s00467-013-2659-5.
- Zuber J, Sykes M. Mechanisms of Mixed Chimerism-Based Transplant Tolerance. *Trends Immunol*. 2017; 38(11):829-843. DOI:10.1016/j.it.2017.07.008
- Yolcu ES, Shirwan H, Askenasy N. Mechanisms of Tolerance Induction by Hematopoietic Chimerism: The Immune perspective. *StemCellsTM*. 2017; 6: 700-712.
- Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Lowsky R, Hoppe R, Dejbakhsh-Jones S. Chimerism, Graft Survival, and Withdrawal of Immunosuppressive Drugs in HLA Matched and Mismatched Patients After Living Donor Kidney and Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15: 695-704. DOI: 10.1111/ajt.13091
- Strober S, Benike C, Krishnaswamy S, Engleman E, Grumet F. Clinical Transplantation Tolerance Twelve Years after Prospective Withdrawal of Immunosuppressive Drugs: Studies of Chimerism and Anti-donor Reactivity. *Transplantation*. 2000; 69(8):1549-1554.
- Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, *et al.* Long-Term Results in Recipients of Combined HLA-Mismatched Kidney and Bone Marrow Transplantation Without Maintenance Immunosuppression. *Am J Transplantation*. 2014; 14:1599-1611. doi: 10.1111/ajt.12731
- Dávila-Chang D. Actualidad y perspectivas del HLA en el trasplante renal. *Rev Med Hered*. 2016; 27:111-114.
- Yilmaz VT, Koksoy S, Ulger BV, Salim O, Akbas H, *et al.* Successful Renal Transplantation Case After Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2015; 47: 2233-2235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.05.012>
- Su X, Zenios SA, Chakkerla H, Milford EL, Chertow GL. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4(9):1501-1508.
- Leventhal JR, Mathew JM, Ildstad S, Salomon DR, Kurian S.M *et al.* HLA identical non-chimeric and HLA disparate chimeric renal transplant tolerance. *Clin Transpl*. 2013; 145-156
- Busque S, Scandling J, Lowsky R, Shizuru J, Jensen K, Shori A *et al.* Relationship Between Mixed Chimerism and Acceptance of HLA-matched and -Mismatched Kidney Transplants after Withdrawal of Immunosuppressive Drugs. *Transplantation*. 2018;102:S393.
- Buhler L, Spitzer T, Sykes M, Sachs D, Delmonico F, Tolckoff-Rubin N *et al.* Induction Of Kidney Allograft Tolerance After Transient Lymphohematopoietic Chimerism In Patients With Multiple Myeloma And End-Stage Renal Disease. *Transplantation*. 2002; 74(10):1405-1409.
- Reinsmoen NL, McSherry C, Chavers B, Hertz M I, Matas, AJ. Correlation of donor antigen-specific hyporeactivity with allogeneic microchimerism in kidney and lung recipients. *Pediatric Nephrology*. 1995; 9(S1):S35-S39. DOI:10.1007/bf00867681
- Mahr B, Granofszky N, Muckenhuber M, Wekerle T. Transplantation Tolerance through Hematopoietic Chimerism: Progress and Challenges for Clinical Translation. *Front Immunol*. 2017;8: 1-14. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01762
- Fangmann J, Al-Alib HK, Sacke U, Kampradd M, Tautenhahne HM, *et al.* Kidney Transplant from the Same Donor without

- Maintenance Immunosuppression after Previous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Am J Transplantation*. 2011; 11:156-162. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03352.x
21. Ardissino G, Cresseri D, Giglio F, Onida F, Iannuzzella F, *et al.* Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant Complicated by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Kidney Transplant From the Same Donor With No Immunosuppression but C5 Inhibition. *Transplantation*. 2019; 103(2): e48-e51. DOI: 10.1097/TP.0000000000002505
 22. Wagner L, Lengyel L, Mikala G, Reményi P, Piros L, *et al.* Successful Treatment of Renal Failure Caused by Multiple Myeloma With HLA-Identical Living Kidney and Bone Marrow Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2013; 45(10): 3707- 3707
 23. Leventhal JR, Elliott MJ, Yolcu ES, Bozulic LD, Tollerud DJ, Mathew JM, *et al.* Immune reconstitution/immunocompetence in recipients of kidney plus hematopoietic stem/facilitating cell transplants. *Transplantation*. 2015; (2):288-98. DOI: 10.1097/TP.0000000000000605
 24. Tangnararatchakit K, Tirapanich W, Anurathapan U, Tapaneya-Olam W, Pakakasama S, *et al.* Depletion of alloreactive T cells for tolerance induction in a recipient of kidney and hematopoietic stem cell transplantations. *Pediatr Transplantation*. 2012; 16(8):E342-E347. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01701.x
 25. Trivedi HL, Vanikar AV, Modi PR, Shah VR, Vakil JM, *et al.* Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, Mixed Chimerism, and Tolerance in Living Related Donor Renal Allograft Recipients. *Transplant Proc*. 2005; 37(2):737-742. DOI:10.1016/j.transproceed.2006.08.173
 26. Ji HY, Byung HC, Eun JO, Ji-II K, Hee-Je K, *et al.* Limited immune tolerance induced by transient mixed chimerism. *Korean J Intern Med*. 2015;30:735-738.
 27. Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, McAfee S, Dey BR, *et al.* Twenty-year Follow-up of Histocompatibility Leukocyte Antigen-matched Kidney and Bone Marrow Cotransplantation for Multiple Myeloma With End-stage Renal Disease: Lessons Learned. *Transplantation*. 2019; 103(11):2366-2371. DOI: 10.1097/TP.0000000000002669
 28. Shapiro R, Rao AS, Fontes P, *et al.* Combined kidney/bone marrow transplantation-evidence of augmentation of chimerism. *Transplantation*. 1995; 59(2):306-309. DOI:10.1097/00007890-199501000-00026
 29. Solgi G, Mytilineos J, Gadi V, *et al.* Donor-derived peripheral mononuclear cell DNA is associated with stable kidney allograft function: a randomized controlled trial. *Chimerism*. 2011; 2(4):102-110. DOI:10.4161/chim.2.4.19095
 30. Rao AS, Fontes P, Zeevi A, Rugeles M, Shapiro R, *et al.* Enhancement of donor cell chimerism in whole organ allograft recipients by adjuvant bone marrow transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27(6):3387-3388.
 31. Burke GW, Ricordi C, Karatzas T, Carreno M, Markou M, *et al.* Donor bone marrow infusion in simultaneous pancreas/kidney transplantation with OKT3 induction: evidence for augmentation of chimerism. *Transplant Proc*. 1997; 29(1-2):1207-1208.
 32. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988; 39:465-90. DOI: 10.1146/annurev.me.39.020188.002341
 33. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017; 136(4):302-308. DOI: 10.1159/000469669
 34. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant*. 2016; 30(10):1198-1208. DOI: 10.1111/ctr.12832
 35. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, Torres A, Gaspari F, Remuzzi G. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(3):177-190. DOI: 10.1038/s41581-018-0080-9
 36. Hogendorf P, Suska A., Skulimowski A, Rut J, Grochowska M, Wencel A., Dziwisz F, Nowicki M, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio and creatinine reduction ratio predict good early graft function among adult cadaveric donor renal transplant recipients. Single institution series. *Pol Przegl Chir*. 2018; 90 (2):20-25.
 37. Roshdy A, El-Khatib MM, Rizk MN, El-Shehaby AM. CRP and acute renal rejection: a marker to the point. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(4):1251-5. DOI: 10.1007/s11255-011-0098-4
 38. López-Pelayo I, Mazuecos-Blanca MA, García-Palacios MV, Galán-Sánchez F, López-Rodríguez F, Bailén-García MA. How to Manage Kidney Transplant Recipients: Deciding Between Glomerular Filtration Rate-Estimating Equations, Creatinine Clearance and Albumin-Creatinine Ratio, or Albumin Excretion. *Exp Clin Transplant*. 2019; 17(4):450-456. DOI: 10.6002/ect.2017.0335
 39. Vilar E, Varaganam M, Yaqoob MM, Raftery M, Thuraisingham R. Creatinine reduction ratio: a useful marker to identify medium and high-risk renal transplants. *Transplantation*. 2010; 89(1):97-103. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181be3dd1
 40. Aranda IU. Trasplante renal: complicaciones médicas. *Clínicas Urológicas de la Complutense*. 1992; 1:113-131
 41. Rodríguez-Martínez R, Bacallao-Méndez R, Gutiérrez-García F, Fonseca-Hernández D. Complicaciones del trasplante renal en el Instituto de Nefrología. 2001-2005. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2010; 13(1):7-15.
 42. Lee KW, Park JB, Park H, Kwon Y, Lee JS, Kim KS, *et al.* Inducing Transient Mixed Chimerism for Allograft Survival Without Maintenance Immunosuppression With Combined Kidney and Bone Marrow Transplantation: Protocol Optimization. *Transplantation*. 2020;104(7):1472-1482. DOI: 10.1097/TP.0000000000003006