



# Proyecto Prometeo II

Monitorización en el trasplante renal:  
¿tiene impacto clínico?

Organizado por:



Con la colaboración de:





# Proyecto Prometeo II

Monitorización en el trasplante renal:  
¿tiene impacto clínico?



## Grupo 1

Monitorización inmunológica



## Grupo 2

Monitorización farmacológica



## Grupo 3

Monitorización histológica

**Coordinadores**

**Dr. Manuel Arias**

Servicio de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

**Dr. Josep M<sup>a</sup> Campistol**

Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona



# Proyecto Prometeo II

Monitorización inmunológica

Grupo 1

Organizado por:



Con la colaboración de:





Prometeo

## GRUPO 1

Monitorización inmunológica

**Portavoz:** Dra. M. José Pérez Sáez

- Ángel Alonso Melgar
- Cristina Canal Girol
- Frederic Cofán Pujol
- Pedro Errasti Goenaga
- Julia Fijo López-Viota
- Álex Gutiérrez-Dalmau
- Luisa Jimeno García
- María O. López-Oliva
- Edoardo Melilli
- Álvaro Molina Ordás
- Natalia Polanco Fernández
- David Ramos Escorihuela
- Elena Román Ortiz
- Rafael Romero Burgos
- Rosa Sánchez Hernández

## Índice:

- **BLOQUE 1. Monitorización de Ac anti-HLA y no HLA**
  1. Definición, aparición e impacto en supervivencia del injerto
  2. Tipos de anticuerpos anti-HLA
  3. Inmunosupresión y anticuerpos
  4. Anticuerpos anti-no HLA
- **BLOQUE 2. Monitorización de la respuesta T**
  1. Immuknow
  2. ELISPOT
- **BLOQUE 3. Monitorización de la respuesta B**
- **BLOQUE 4. Microarrays**
- **BLOQUE 5. Otros marcadores**

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 1- Definición, aparición e impacto en la supervivencia del injerto:

- Los anticuerpos específicos de donante (DSA) pueden aparecer de novo en cualquier momento tras el trasplante renal (TR), dependiendo del riesgo inmunológico del paciente, tipo de inmunosupresión recibida, punto de corte de intensidad de fluorescencia media (MFI) establecido, etc. *(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO)*
  - En pacientes de bajo riesgo con triple terapia inmunosupresora consistente en tacrolimus, ácido micofenólico y esteroides la incidencia es del 2-10% al año
  - Aunque la cinética de aparición es variable, pueden detectarse desde el 1er año postTR, y mayoritariamente son de clase II (DQ)
- La aparición de DSA postTR se ha asociado con el número de disidentidades HLA y los episodios de rechazo agudo (así como otros factores como el retrasplante, la no adherencia al tratamiento, la edad joven, el sexo femenino) *(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO)*

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 1- Definición, aparición e impacto en la supervivencia del injerto:

- La aparición DSA se asocia a la aparición de daño histológico (inflamación microvascular) y alteración de la función renal (nivel de evidencia BAJO)
- En TR, los DSA de novo se asocian a mayor incidencia de rechazo agudo y peor supervivencia del injerto (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO*)
  - Este impacto parece ser independiente del rechazo agudo
  - La influencia de los anticuerpos anti-HLA no DSA en la supervivencia del injerto no está bien establecida
- El efecto negativo en la supervivencia del injerto parece ser mayor en los DSA de clase II que aparecen de manera tardía (nivel de evidencia MODERADO)
- Una MFI inicial elevada, el aumento durante los primeros 24 meses postTR y la persistencia de los DSA de novo, se asocian a peor función renal (*NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO*)

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 2- Tipos de Anticuerpos:

- La capacidad de fijar complemento de los anticuerpos anti-HLA de novo postrasplante se asocia a mayor capacidad patogénica de los mismos *(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)*
- La afinidad por C1q de los anticuerpos se asocia a una peor supervivencia del injerto. Aquellos con peor supervivencia son los C1q negativos que pasan a C1q positivos *(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)*
- Los anticuerpos con MFIs muy elevadas tienen mayor capacidad de fijar complemento *(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)*
- La subclase de inmunoglobulina (IgG1 e IgG3) se asocia a una peor supervivencia del injerto *(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)*
- La afinidad por C3d de los anticuerpos se asocia a peor pronóstico en la supervivencia del injerto *(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)*



## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 3- Inmunosupresión y Anticuerpos:

- La suspensión de inhibidor de calcineurina (ICN) (sin conversión a inhibidor de mTOR) de manera precoz (dentro de los 6 primeros meses postTR) se asocia a mayor aparición de rechazo agudo y DSA de novo (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO*)
- La conversión a imTOR se asocia a mayor riesgo de rechazo celular pero no ha demostrado un aumento de riesgo de desarrollo de DSA de novo (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO*)
- No obstante, la conversión a una pauta libre de ICN debería realizarse en pacientes de bajo riesgo inmunológico, sin anticuerpos pre-TR y con monitorización estrecha de los anticuerpos post-conversión (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO*)
- No existe suficiente evidencia científica sobre la combinación tacrolimus-imTOR y la aparición de DSA

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 4- Anticuerpos anti-no HLA:

- Existen estudios que han relacionado la presencia de anticuerpos anti-no HLA: (anti-MICA\* o anti-AT1R\*\*) con una peor supervivencia del injerto
- La presencia combinada de anticuerpos anti-HLA y -no HLA parece conferir peor supervivencia del injerto (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO*)
- No existe evidencia suficiente que apoye la monitorización rutinaria de anticuerpos anti-no HLA

\* MICA: MHC class I-related chain A

\*\* AT1R: receptor tipo 1 de la angiotensina-2

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 5. Recomendaciones monitorización:

#### ¿Cómo?

- El cribaje de los anticuerpos anti-HLA debe realizarse mediante técnica de fase sólida en plataforma Luminex® (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO*), y la determinación de Single Antigen si el cribaje es positivo
- Cualquier valor de MFI es positivo respecto al control negativo interno de cada laboratorio, aunque éste sea de 450, 600 o 13000. La cuestión es identificar el cut-off con impacto clínico y éste es el que no está definido y viene consensuado con el servicio de Inmunología
- De modo general, se considerarán positivos si la MFI es >1000-1500, siendo el significado dudoso si la MFI se encuentra entre 500-1000 (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO*)

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 5. Recomendaciones monitorización:

#### ¿Cómo?

- Ante el hallazgo de DSA, se sugiere realizar una técnica complementaria de fijación de complemento (C1q o afinidad por C3d) ya que podría ayudar a la toma de decisiones *(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)*
- Ante el hallazgo de DSA de novo, se valorará la realización de una biopsia renal *(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)*
- Ante la presencia de lesiones histológicas muy sugestivas de ser mediadas por anticuerpos pero con anticuerpos anti-HLA circulantes no detectables por técnicas de fase sólida, se valorará la búsqueda de anticuerpos anti-no HLA como anticuerpos anti-endotelio (MICA, MICB) o anticuerpos anti-AT1R *(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)*

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 5. Recomendaciones monitorización:

#### ¿CUÁNDO y a QUIÉN?

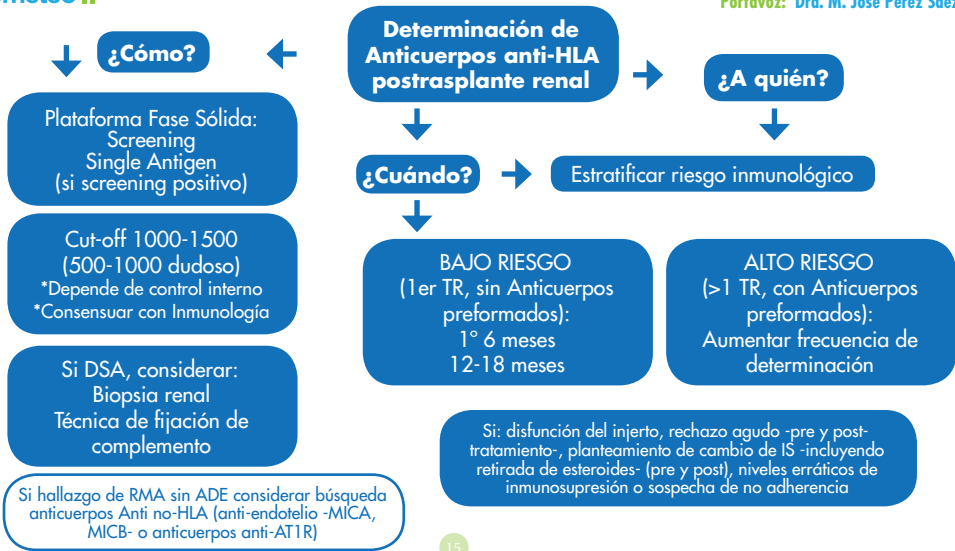
- Se debe estratificar el riesgo inmunológico de los pacientes y realizar un seguimiento midiendo los anticuerpos anti-HLA en suero acorde con este riesgo
  - Pacientes de BAJO RIESGO (1er TR sin anticuerpos anti-HLA pre-TR): se recomiendan 2 evaluaciones (primeros 6 meses y a los 12-18 meses post-TR)
  - Pacientes de ALTO RIESGO (>1 TR y/o anticuerpos anti-HLA pre-TR): se recomienda aumentar la frecuencia de determinación de los DSA.

## BLOQUE 1- Monitorización de anticuerpos anti-HLA y no HLA

### 5. Recomendaciones monitorización:

#### ¿CUÁNDO y a QUIÉN?

- Asimismo, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-HLA y/o el aumento en la frecuencia de determinación ante complicaciones inmunológicas del injerto (disfunción del injerto, rechazo agudo -pre y post-tratamiento-), o cambios/inestabilidad de la inmunosupresión (planteamiento de cambio de IS -incluyendo retirada de esteroides- (pre y post), niveles erráticos de inmunosupresión o sospecha de no adherencia).
- La necesidad de monitorización estrecha del desarrollo de anti-HLA de novo debe relativizarse teniendo en cuenta la ausencia de una actitud terapéutica eficaz que pueda revertir o controlar su impacto a posteriori.



## BLOQUE 2- Monitorización respuesta T

### 1. Immuknow®, ELISPOT-T y Otras:

- El ELISPOT-IFN-gamma (ELISPOT T) es una técnica validada, con un valor predictivo negativo alto, que permite indentificar frecuencias de células T memoria circulantes reactivas frente a antígenos del donante (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO*)
- No obstante, a falta de estudios prospectivos randomizados, no existe suficiente evidencia para recomendar realizar sistemáticamente ELISPOT-T a los pacientes trasplantados para monitorizar la respuesta alógena celular
- Otras técnicas como la caracterización de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica son descriptivas y han mostrado un muy bajo valor predictivo de riesgo de rechazo del injerto



### BLOQUE 3- Monitorización respuesta B

- Existen diferentes técnicas que permiten tanto la identificación de subpoblaciones linfocitarias B (citometría de flujo) como la evaluación de la funcionalidad de las células B (ELISPOT B) y han mostrado interesantes asociaciones con un mayor riesgo de rechazo (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO*)
- No obstante, estas técnicas se encuentran en fase de experimentación/validación por lo que no existe evidencia suficiente que soporte su utilización actualmente en la práctica clínica

## BLOQUE 4 - Microarrays

- Se ha relacionado la determinación de la expresión de distintos genes en sangre periférica con la posibilidad de predecir la aparición de Rechazo agudo/Tolerancia inmunológica y, aunque los resultados preliminares de un conjunto de transcritos concretos (kSORT) utilizados mediante un algoritmo estadístico específico (kSAS) tienen una buena correlación con rechazo agudo, son necesarios estudios prospectivos randomizados.

*(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO-MODERADO)*

## BLOQUE 4 - Otros predictores

- Se han descrito otros biomarcadores serológicos y en orina con capacidad predictiva de RA, no encontrando evidencia suficiente que apoye la determinación de ninguno de ellos para la monitorización inmunológica postrasplante



# Proyecto Prometeo II

Monitorización farmacológica

**Grupo 2**

Organizado por:



Con la colaboración de:





Prometeo

## GRUPO 2

Monitorización farmacológica

**Portavoz: Dra. Ana M. Fernández Rodríguez**

- Ana M. Fernández
- M. Luisa Agüera Morales
- Ángel Alonso Hernández
- Antonio Franco Esteve
- M. Teresa García Álvarez
- Gonzalo Gómez Marqués
- Francisco M. González Roncero
- Inmaculada Lorenzo González
- Enrique Luna Huerta
- Alicia Mendiluce Herrero
- Miguel A. Muñoz Cepeda
- José M. Osorio Moratalla

## Glosario de términos

- **AUC:** Es un parámetro fármaco-cinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Es la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo. Se determina mediante una función integral de las concentraciones plasmáticas en distintos puntos
- **C<sub>0</sub>:** Concentración en niveles valle. Habitualmente a las 12 horas de la toma del fármaco
- **C<sub>2</sub>:** Determinación a las dos horas de la toma del fármaco. No tiene que coincidir con la C<sub>max</sub>
- **C<sub>max</sub>:** Máximo nivel alcanzado tras la toma oral

## Azatioprina

- En trasplante renal
  - » No estudios recientes
  - » No monitorización habitual
  - » En otras enfermedades:
  - » Se ha utilizado el estudio del genotipo o fenotipo de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) que es importante en el metabolismo de la azatioprina
    - Identificar la falta de adherencia
    - Predecir mielotoxicidad
    - Resistencia terapéutica
- Nivel de evidencia bajo

## Dianas enzimáticas de monitorización terapéutica de la azatioprina

<b>6-Tioguanina nucleótido en hematíes (2-4)</b>	<b>Tiopurina metiltransferasa en hematíes (2,5)</b>
Tres estudios Observacionales 507 pacientes	Dos estudios observacionales 104 pacientes
Se ha usado para monitorización de dosis altas	Depende de expresión génica: cuatro fenotipos descritos
Menos incidencia de rechazo	Relación con rechazo variable según los estudios
Niveles no claramente establecidos 100-200 pmol/ml	Actividad media 17.3 U(5.6-27.8)/ml
	Se utiliza en enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia....



## Ciclosporina neoral

- Datos farmacocinéticos a los tres, 15, y 84 días del trasplante
  - » Las primeras 4 horas son las de mayor variabilidad
  - » El AUC4 horas se correlaciona bien con AUC12 horas
  - » La C2 predice mejor que la C0 el AUC a las 4 horas
- Como consecuencia
  - » La reunión del comité de expertos de Vancouver 2001
  - » Recomendaciones de consenso internacional 2002
  - » Grupo de expertos europeos 2005
- **Recomiendan la C2 para monitorizar la ciclosporina neoral**

## Inconvenientes de la monitorización con C2

- Niveles bajos no permiten discernir entre:
  - » Lentos absorbedores
  - » Pobres absorbedores
  - » Infratratamiento
  - » Requiere una extracción adicional
- Sólo quince minutos de margen para la extracción
- Evidencia sólo en posttrasplante inmediato
- Nuevos ensayos diseñados con C0
- Estudios posteriores contradictorios
- Abandono progresivo de su utilización

## Niveles de ciclosporina en ensayos clínicos de asociación con antimetabolitos y niveles propuestos en el Grupo PROMETEO

C2	Niveles diana (ng/ml)		Niveles alcanzados (ng/ml)	
MO2ART (Neoral/MMFAZA) (Modificado ref 12)	M1	1800	M1	1700
	M2	1500	M2	1400
	M3	1300	M3	1400
	M4-7	900/1100	M6	900
	M8-12	700/900	M12	800
CONZERTO (con basiliximab) (Modificado ref.12)	M1	1700	M1	1600
	M2	1500	M2	1200
	M3-6	800-1000	M6	900

## Niveles de ciclosporina en ensayos clínicos de asociación con antimetabolitos y niveles propuestos en el Grupo PROMETEO

C0			
Estudio internacional Cs neoral con basiliximab (8)	Semana 1	200-450	S1 290
	Semanas 2-4	200-400	M3 240-260
	M2-M12	150-300	
Symphony sin inducción (17)	M0-M3	150-300	M1 260
	M3-M12	100-200	M3 200
			M12 140
Simphony con inducción (17)	M1-12	50-100	M1 120
			M12 100
Recomendación Grupo PROMETEO(16) CsA + MF ± EST	M1	150-250	
	M2-3	150-200	
	M3-6	150-200	
	M6-12	100-150	
	>M12	75-125	

## Niveles de ciclosporina en asociación con i-MTOR en ensayos clínicos y niveles propuestos en el Grupo PROMETEO

C2	Niveles diana (unidades)		Niveles alcanzados (unidades)	
RAD A2306 Everolimus sin inducción (Modificado ref12)	M1	1100	M1	1100
	M2	800	M2	900
	M3	600	M3	700
	M4-6	400	M4-M6	600
RAD 2307 Everolimus con inducción (Modificado ref12)	M1-2	600	M1	700
	M3-6	400	M3	600
			M6	400
C0				

## Niveles de ciclosporina en asociación con i-MTOR en ensayos clínicos y niveles propuestos en el Grupo PROMETEO

C2	Niveles diana (unidades)		Niveles alcanzados (unidades)
Miller 2002 (Modificado ref 53) Cs/Sirolimus	M1	200-250	
	M3-12	150-200	
Sirolimus: Grupo de minimización (54)	M1-M3	125-200	
	>M3	75-100	
Recomendación Grupo Prometeo(16)	M1	150-200	
	M2-3	100-200	
	M3-6	100-150	
	M6-12	75-125	
	>M12	50-100	

## Tacrolimus y tacrolimus de liberación prolongada

- Potente inhibidor de la calcineurina
- Ampla variabilidad :
  - » Intraindividual 10-40%
  - » Interindividual 20-60%
- Biodisponibilidad 25-40%
- Metabolismo citocromo p450
- Aumento de la biodisponibilidad del fármaco tiempo-dependiente
- Ampliamente aceptado que C<sub>0</sub> tiene buena correlación con AUC
  - » Hay escasos estudios que proponen determinar el AUC simplificada
    - Karim A. C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> Ther drug monit 2015
    - Balbontin FG. Transplant Proc 2003

## Recomendaciones de niveles de tacrolimus C0 de la Conferencia de Consenso 2009

ng/ml	Sin inducción	Triple con Anti IL2	Con Policlonales	Minimización de esteroides	Asociación con i-MTOR
M0-3	10-15	3-7	5-10	10-15	3-7
M4-12	5-15	3-7	5-10	8-12	3-7
M>12	5-10	3-7	5-10	5-10	3-7



## Recomendaciones de niveles de tacrolimus C0 del grupo PROMETEO (Modificado ref. 16)

ng/ml	MMF+Esteroides	Asociación con i-MTOR
M0	8-12	7-10
M2-3	8-10	7-9
M4-6	7-10	6-8
M7-12	5-10	5-7
M>12	5-8	4-6

## Recomendaciones kdigo año2010 para la monitorizacion de anticalcineurínicos

- **Medir niveles de anticalcineurínicos** (Nivel de evidencia 1B) y sugerimos medirlos al menos:
  - Cada dos días en el posttrasplante inmediato hasta que se haya logrado el objetivo terapéutico.
  - Nivel de evidencia (2C)
  - En cualquier momento en que haya cambio de la medicación del paciente que pueda afectar a los niveles sanguíneos .
  - Nivel de evidencia (2C)
  - En cualquier momento en que hay deterioro de función renal que pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo
  - Nivel de evidencia (2C)

- **Métodos de monitorización farmacológica:**
- Ciclosporina: Sugerimos monitorizar ciclosporina mediante C<sub>2</sub>, C<sub>0</sub> o AUC abreviada (0-4 horas). Nivel de evidencia (2D)
- Tacrolimus: Sugerimos monitorizar tacrolimus usando niveles valle a las doce horas C<sub>0</sub>. Nivel de evidencia (2C)
- **El grupo PROMETEO** asume estas recomendaciones, pero además propone: monitorizar a largo plazo ambos fármacos tal como se hace en la práctica clínica habitual.

Esta recomendación se basa en la amplia variabilidad intraindividual de ambos fármacos, en la relación de su absorción con la comida, en su nefrotoxicidad, en sus frecuentes interacciones medicamentosas y en el creciente papel de la adherencia al tratamiento como causa de pérdida de injerto

## Micofenolato y ácido micofenólico

- Inhiben de manera no competitiva la inositol monofostato dehidrogenasa
- Hay incremento de la biodisponibilidad del fármaco con tacrolimus tiempo dependientes
- El AUC12 horas se ha correlacionado en diversos estudios con eficacia y efectos secundarios
- La conferencia de consenso del año 2010 sobre el uso de micofenolato propone la monitorización con AUC con numero de extracciones limitadas ya que se asocia con eficacia en el postraplante inmediato, aunque no es válida para predecir los efectos adversos sobre todo los gastrointestinales.
- Un metaanálisis en el que se recogen cuatro ensayos clínicos que comparan la utilización de MMF con monitorización vs la utilización en dosis fijas no ha encontrado beneficio de la monitorización del ácido micofenólico.
- En estudios observacionales el aumento de la actividad de la IMPDH y su expresión génica pretrasplante podrían relacionarse con rechazo agudo.

## Recomendaciones KDIGO año 2010

- Sugerimos monitorizar niveles de MMF. Nivel de evidencia(2D)
- Desde el grupo **PROMETEO** consideramos que la monitorización sistemática de MMF no es de gran utilidad clínica.

## iM-TOR: Sirolimus-Everolimus Farmacocinética

	Sirolimus	Everolimus
Pico plasmático (horas)	1-2	1-2
Vida media (horas)	60	28-35
Variación intraindividual (%)	64	27
Variación interindividual (%)	60	31
Metabolización	Citocromo P450 3A4	
Relación AUC-C <sub>0</sub>	Buena	

## Consideraciones farmacocinéticas en asociación con anticalcineurínicos

- La asociación de sirolimus con ciclosporina aumenta notablemente el AUC de ambos fármacos lo que obliga a administrar el sirolimus de forma retardada con respecto a la administración de ciclosporina (4 horas)
- La asociación de sirolimus con tacrolimus también aumenta la exposición de ambos fármacos de forma que el aumento de dosis de sirolimus ocasiona un aumento de exposición a tacrolimus y viceversa el aumento de dosis de tacrolimus aumenta la exposición a sirolimus. En cualquier caso la interacción entre sirolimus y tacrolimus es inferior a la que tiene con ciclosporina.

## Consideraciones farmacocinéticas en asociación con anticalcineurínicos

- El everolimus asociado con ciclosporina tiene 2,5 veces más exposición que cuando se asocia a tacrolimus por lo que la dosis estándar de everolimus asociado a ciclosporina es menor que cuando se asocia a tacrolimus
- En cuanto a la asociación de everolimus con tacrolimus no hay acuerdo entre los estudios, en unos el everolimus parece descender mínimamente la exposición a tacrolimus de forma dosis dependiente y en otros no se ha encontrado ninguna intención relevante.



## Niveles de i-MTOR propuestos en ensayos clínicos y en el Grupo PROMETEO

	Sirolimus (ng/ml)	Everolimus (ng/ml) (Ref.55,56,57)
<b>ASOCIADO A ANTICALCINEURINICO (Modificado de ref. 53)</b>	Miller: Inicio:8-10 Mantenimiento:6-8 Gonwa: Inicio:4-12 Mantenimiento:4-12	Chang L: Inicio 3-8 Mantenimiento:3-8
<b>Grupo PROMETEO (16)</b>	M1 3-6 M2-3 3-6 M4-6 3-6 M7-12 5-7 <M12 5-8	M1 3-6 M2-3 3-6 M4-6 3-6 M7-12 5-7 <M12 5-8

## Niveles de i-MTOR propuestos en ensayos clínicos y en el Grupo PROMETEO

ASOCIADO A MMF (modificado Ref 53)		
Durrbach	Inicio: 10-12	
Lebranchu	Inicio: 10-15	
Pescovitz	Inicio: 10-25	
Glitz	Inicio: 12-20	
Grupo PROMETEO (16)	M1: 8-12	8-10
	M2-3: 8-10	6-8
	M4-6: 7-10	6-8
	M7-12: 5-10	5-7
	>M12: 5-8	3-6

## Recomendaciones KDIGO 2010

Sugerimos monitorizar niveles de i-MTOR. Nivel de evidencia (2C)

Desde el grupo PROMETEO hacemos las siguientes consideraciones:

- Los i-MTOR se pueden monitorizar usando la C0
- Debido a que la fórmula de sirolimus y everolimus es muy similar se han utilizado métodos de determinación comunes
- Los niveles C0 de i-MTOR recomendados dependen de la asociación con otros fármacos inmunosupresores y de la estrategia inmunosupresora inicial.
- No hay evidencias suficientes para recomendar una frecuencia de determinación

## Recomendaciones KDIGO 2010

Sugerimos monitorizar niveles de i-MTOR. Nivel de evidencia (2C)

- Aunque dada su farmacocinética y sus interacciones medicamentosas consideramos que se pueden asumir las mismas recomendaciones sobre frecuencia de determinación que se han aplicado a los anticalcineurínicos:
  - » Cada dos días en el posttransplante inmediato hasta que se haya logrado el objetivo terapéutico.
  - » En cualquier momento en que haya cambio de la medicación del paciente que pueda afectar a los niveles sanguíneos, incluido Inicio o retirada de anticalcineurínicos
  - » En cualquier momento en que hay deterioro de función renal que pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo
  - » A largo plazo según la práctica clínica habitual

## Consideraciones generales de aplicación a todos los inmunosupresores

- El nefrólogo debe conocer
  - » El proceso de determinación de los niveles del inmunosupresor
- Manejo de la muestras
- Controles de calidad de laboratorio
- Método de determinación utilizado
  - » El metabolismo del fármaco inmunosupresor y las interacciones medicamentosas e insistir en la toma correcta de la medicación
    - Ayunas
    - Tiempo de espera
    - Horario

- **1.** Registro de enfermos renales. [www.senefro.org](http://www.senefro.org)
- **2.** Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Stokko, Transplantation 1994; 58(7): 803-808
- **3.** Bergan S, Rusgstad HE, Klemenstad B, Giverhaug T, Bentdal O, Sodal G, Hartmann A, Aarbakkc TL, Stokke O, Possibilities for therapeutic drug monitoring of azathioprine: 6-thioguanine nucleotide concentrations and tiopurine metyltransferasa activity in red blood cells. Ther Drug Monit. 1997;19(3):318-326
- **4.** Bergan S, Rusgstad HE, Bentdal O, Sodal G, Hartmann A, Leivestad T, Stokke O, Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. Transplantation. 1998;15;66(3):334-9
- **5.** Choucana L, Narjoz C, Roche D, Golmard JL, Pineau B, Chatellier G, Beaune P, Lorient MA. Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. Pharmacogenomics. 2014;15(6):745-5

- **6.** Trevillan P. Therapeutic drug monitoring. *Nephrology* 2007;12;S56-S65
- **7.** Citterio PF. Evolution of the Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine Transplantation Proceedings, 36 (Suppl 2S), 420S–425S (2004)
- **8.** International Neoral Renal Transplantation Group. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *Am J Transplant* 2002 ;2(2):157-66
- **9.** Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal Transplantation. *Transplantation* 2001; 27;72(6):1024-32.
- **10.** Keown P. Optimization of Cyclosporine Therapy With New Therapeutic Drug Monitoring Strategies: Report From the International Neoral TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, November 1997). *Transplantation Proceedings*, 30, 1645–1649 (1998)

- **11.** Levy G. Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*.2002;73:S12–S18
- **12.** Nashan B Use of Neoral C2 monitoring: a European consensus. *Transplant International*. 2005;18 768–778
- **13.** M. Billaud. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: Still Not the End. *Tranplantation* 2005;80:542
- **14.** Birsan T. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: The End for Us. *Tranplantation* 2005;80:544
- **15.** Kokuhu T, Fukushima K, Ushigome H, Yoshimura N, Sugioka N. Dose adjustment strategy of cyclosporine A in renal transplant patients: evaluation of anthropometric parameters for dose adjustment and C0 vs. C2 monitoring in Japan, 2001-2010. *Int J Med Sci*. 2013;10(12):1665-73



- **16.** Crespo JF, Amenábar JJ; Ariceta G, Bernos C, Calvo N; Cañas L, Delgado P; Gallego R, Moreso F, Rodriguez MA; Suarez ML. Inmunosupresion y función renal a largo plazo
- **17.** Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 357: 2562– 2575, 2007. ¿ Hay evidencias?: Nefrologia 2015;6(2):74-83
- **18.** Adnan Sharif, Shazia Shabir, Sourabh Chand, Paul Cockwell, Simon Ball, Richard Borrows Meta-Analysis of Calcineurin-Inhibitor-Sparing Regimens in Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(11): 2107–2118.
- **19.** F.G. Balbontin, B. Kiberd, J. Squires, D. Singh, A. Fraser, P. Belitsky, and J. Lawen. Tacrolimus Monitoring by Simplified Sparse Sampling Under the Concentration Time Curve. Transplantation Proceedings. 2003; 35, 2445–2448

- **20.** Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* 2013;35(3):322-7.
- **21.** N. Ben Fredj, A. Chaabane, Z. Chadly, M. Hammouda, S. Aloui, N.A. Boughattas, H. Skhiri, K. Aouam .Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: Effect of post-transplantation period. *Transplant Immunology.*2003; 28: 198–202
- **22.** Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2015 ;37(2):246-55
- **23.** Karim A, Zohra C, Mouna H, Nadia BF, Sabra A, Mezri EM, Naceur B, Habib S, Amel . Development of limited sampling strategies for the estimation of tacrolimus area under the curve in adult kidney transplant recipients according to the post transplantation time. *Ther Drug Monit.* 2015;

- **24.** Wallemacq P, Armstrong V, Brunet M, et al. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):139-152
- **25.** Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, Bernasconi C, van Gelder T. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1253-61
- **26.** Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(2):78-84.
- **27.** Ruth Sapir-Pichhadze, Yao Wang, Olusegun Famure, Yanhong Li and S. Joseph Kim. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney International* (2014) 85, 1404–1411

- **28.** O'Regan JA1, Canney M2, Connaughton DM2, O'Kelly P2, Williams Y2, Collier G3, deFreitas DG2, O'Seaghda CM2, Conlon PJ. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol.* 2015 Sep 15.
- **29.** Kuypers DR1, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, Dobbels F, Vanrenterghem Y, Kanaan N; ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2013;95(2):333-40.
- **30.** Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J, Pollock RF. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:391-9.

- **31.** L.Guirado, C.Cantarell, E.G.Huertas, AS Fructuoso, A. Fernández, MA Gentil, A Rodríguez, J Paul, JV Torregrosa, A. Rodríguez, A. Alonso, D. Hernández, DF. Burgos, CJimémez, L Jimeno, R Lazaurica, A, Mazuecos, A.Osuna; J S Plumed, JC Ruiz, S Zarraga. Efficacy and safety of conversion from twice –daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients.AM J Transplantation. Am J Transplant .2011; 11(9):1965-71.
- **32.** Chapman JR: The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Transplantation. 2010 Mar 27;89(6):644-5.
- **33.** Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients. An update. Arch Toxicol. 2014;88;1351-1389
- **34.** Van Gelder T. Mycophenolate blood level monitoring: Recent Progress. Am J Transplant . 2009; 9;1495-1499

- **35.** Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijck E, Dekens M, Vanrenterghem Y. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. Clin Ther. 2008;30(4):673-83.
- **36.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in stable renal transplant recipients treated with low doses of mycophenolate mofetil. Brunet M, Martorell J, Oppenheimer F, Vilardell J, Millán O, Carrillo M, Rojo I, Corbella J. Transpl Int. 2000;13 Suppl 1:S301-5.
- **37.** van Gelder TI, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJA randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. Transplantation. 1999 Jul 27;68(2):261-6.

- **38.** Lampón N, Tutor-Crespo MJ ,Romero R and Tutor JC.Diagnostic efficiency of truncated area under the curve from 0 to 2 h (AUC<sub>0-2</sub>) of mycophenolic acid in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and concomitant tacrolimus. Clin Chem Lab Med 2011;49(7):1167–1170
- **39.** Tomasz Pawinski, MSc, PhD, Paulina Luszczynska, MD, Magdalena Durlik, PhD, Jadwiga Majchrzak, MD, Teresa Baczowska, PhD, Maria Chrzanowska, PhD, Joanna Sobiak, MSc, Maciej Glyda, PhD, Magdalena Kuriata-Kordek, PhD, Dorota Kami\_ńska, PhD, Magdalena Krajewska, PhD, and Marian Klinger, PhD. Development and Validation of Limited Sampling Strategies for the Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Curve in Adult Kidney and Liver Transplant Recipients Receiving Concomitant Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. Ther Drug Monit 2013;35:760–769

- **40.** Dirk R.J. Kuypers, Yannick Le Meur, Marcelo Cantarovich, Michael J. Tredger, Susan E. Tett, Dario Cattaneo, Burkhard Toñshoff, David W. Holt, Jeremy Chapman, and Teun van Gelder, for The Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 5: 341–358, 2010
- **41.** Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, Zeng H, Lu Y, Wang L, Lin T. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Transplantation. 2013;96(4):361-7.
- **42.** Bremer S, Mandla R, Vethe NT, Rasmussen I, Rootwelt H, Line P, Midtvedt K, and Bergan S. Expression of IMPDH1 and IMPDH2 After Transplantation and Initiation of Immunosuppression. Transplantation 2008;85: 55–61



- **43.** Molinaro M, Chiarelli LR, Biancone L, Castagneto M, Boschiero L, Pisani F, Sabbatini M, Sandrini S, Arbustini E, Tinelli C, Regazzi M, Schena FP, Segoloni GP. Monitoring of inosine monophosphate dehydrogenase activity and expression during the early period of mycophenolate mofetil therapy in de novo renal transplant patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(2):109-17. Epub 2012 Aug 14.
- **44.** Matthias C. Raggi, Stephanie B. Siebert, Werner Steimer, et all. Customized Mycophenolate Dosing Based on Measuring Inosine-Monophosphate Dehydrogenase Activity Significantly Improves Patients' Outcomes After Renal Transplantation. *Transplantation*
- **45.** Updates of mTOR inhibitors Hongyu Zhou<sup>1</sup>, Yan Luo<sup>1</sup>, and Shile Huang<sup>1</sup> 10;90: 1536–1541. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010; 10(7): 571–581
- **46.** Hari Varun Kalluri, Karen L Hardinger Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant* 2012 August 24; 2(4): 51-6

- **47.** Shihab F, Chistinans U, Smith L. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacogenetics exposure-response relationships and clinical outcomes. *Transplant immunology* 3014;31:22-32
- **48.** Dirk Jan A. R. Moes, PharmD, Rogier R. Press, PharmD, Johan W. de Fijter, MD, PhD, Henk-Jan Guchelaar Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Outperforms Fluorescence Polarization Immunoassay, in Monitoring Everolimus Therapy in Renal Transplantation *Ther Drug Monit* 2010;32:413–419
- **49.** Lorena Bouzas, J. Carlos Tutor. Determination of blood everolimus concentrations in kidney and liver transplant recipients using the sirolimus antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA). *Clinical Biochemistry* 40 (2007) 132–136
- **50.** Amitava Dasgupta, PhD, Bonnet Davis, MT(ASCP), and Loretta Chow, MT(ASCP). Evaluation of QMS Everolimus Assay Using Hitachi 917 Analyzer: Comparison With Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 2011;33:149–154

- **51.** Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. Lancet 2000; 356: 194-202
- **52.** Hoerning A, Wilde B, Wang J. Pharmacodynamic Monitoring of Mammalian Target of Rapamycin Inhibition by Phosphoflow Cytometric Determination of p70S6 Kinase Activity Transplantation 2015; 99(1): 210-219
- **53.** Angela C. Webster, Vincent W. S. Lee, Jeremy R. Chapman, and Jonathan C. Craig. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Transplantation • Transplantation 2006; 81 (9): 1234-1248

- **54.** Mühlbacher F1, Neumayer HH, del Castillo D, Stefoni S, Zygmunt AJ, Budde K; European Rapamune Cyclosporine Minimization Study Group. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study. *Transpl Int.* 2014 ;27(2):176-86.
- **55.** Chan L1, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM. Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010: 15;90(1):31-7.
- **56.** Lorber MI. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy and safety data. *Clin Transplant* 2005;19:145-152
- **57.** Cibrik D1, Silva HT Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, Wang Z, Zibari GB, Shihab F, Kim YS. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 2013 15;95(7):933-42



# Proyecto Prometeo II

Monitorización histológica

**Grupo 3**

Organizado por:



Con la colaboración de:





Prometeo

### GRUPO 3

Monitorización histológica

**Portavoz: Dr. Francesc Moreso**

- Juan J. Amenábar Iríbar
- Carmen Bernis Carro
- Natividad Calvo Romero
- Laura Cañas Sole
- José F. Crespo Albiach
- Patricia Delgado Mallén
- Roberto Gallego Samper
- Emilio Rodrigo Calabia
- Manuel A. Rodríguez Martínez
- M. Luisa Suárez Fernández
- Ramón Vilalta Casas

## ¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

- La senescencia renal se caracteriza por un mayor número de glomérulos esclerosados, glomerulopenia con hipertrofia compensadora de los glomérulos remanentes, expansión del intersticio renal e hialinosis arteriolar.
- Los cambios morfológicos descritos se acompañan de una menor función renal e hiperfiltración de los glomérulos patentes.

*(EVIDENCIA NIVEL ALTO)*

Tan JC et al. J Am Soc Nephrol 2009

## ¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

- Una valoración conjunta en el donante de los datos clínicos (hipertensión arterial, creatinina sérica  $> 150$  micromol/L, muerte por ictus) e histológicos (glomerulosclerosis global  $> 10\%$ , fibrosis intersticial  $> 5\%$ ) presenta una buena predicción (AUC 0.81-0.84) de presentar función subóptima al año del trasplante (FGR estimado  $< 25\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ ) o de fracaso del injerto a 5 años. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido validado para decidir qué órganos no son adecuados para trasplante. *(EVIDENCIA NIVEL ALTO)*

De Vusseck K. J Am Soc Nephrol 2013  
Anglicheau D. Am J Transplant 2008



## ¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

- Los scores complejos que valoran lesiones en los diversos compartimentos renales (glomérulos, túbulo-intersticio, arteriolas y arterias) se relacionan con la supervivencia del injerto renal, pero algunos son difíciles de realizar por patólogos no entrenados (MAPI aggregate score) y adolecen de una baja reproducibilidad entre distintos observadores (índice Kappa ~ 0.4).  
*(EVIDENCIA ALTA)*

Muninenkatappa KP. Am J Transplant 2008  
Azancot MA et al. Kidney Int 2014

## ¿Cuándo realizar trasplante renal dual?

- La valoración histológica de los órganos obtenidos de donantes con criterios expandidos permite clasificar a los riñones como aptos para trasplante renal simple, dual o no implantarlos; asegurando unos resultados a medio plazo no distintos a los de los órganos procedentes de donantes estándar. Los umbrales para realizar trasplante renal simple o dual y para descartar los órganos no han sido claramente validados. *(EVIDENCIA ALTA)*

Remuzzi G. N Eng J Med 2005  
Fernandez-Lorente L. Am J Transplant 2012  
Azancot MA et al. Kidney Int 2014

## ¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

- La realización de una biopsia renal pre-implante permite evaluar las lesiones pre-existentes y monitorizar la evolución del injerto.
- Los riñones obtenidos de donantes con criterios expandidos deben tener una evaluación histológica para decidir sobre su viabilidad.
- El score propuesto por el grupo español basado en los criterios de Banff es una herramienta útil para evaluar las lesiones pre-existentes, pero no se ha validado el umbral propuesto (descartar órganos con score >7).

**Opinión**

## Procedimiento para realizar la biopsia renal

- La biopsia renal debe obtener un número de glomérulos y arterias suficiente ( $\geq 10$  y  $\geq 2$  respectivamente, según los criterios de Banff). Las agujas de calibre 16G ofrecen el mejor balance riesgo/beneficio para la biopsia renal.
- Deben obtenerse al menos 2 cilindros para ser procesados en parafina (tinciones convencionales) y como tejido congelado (estudios de inmunofluorescencia incluyendo C4d).

*EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Furness PN. Transplantation 2003.  
Torres IB. Nerología 2015.

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- La biopsia de protocolo eco-dirigida es un procedimiento seguro que se puede realizar de forma ambulatoria.
- Las características inmunológicas del receptor y el tratamiento inmunosupresor se asocian con la presencia de rechazo agudo subclínico y con la progresión de las lesiones crónicas.
- Los hallazgos histológicos en injertos estables se asocian con la supervivencia del injerto. *EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Furness PN. Transplantation 2003. Torres IB. Nefrología 2015.  
Seron D. Kidney Int 2007. Nanakivell B. N Eng J Med 2003  
Leaucher C. The Lancet 2013. Loupy A. J Am Soc Nephrol 2015  
Hill GS. J Am Soc Nephrol 2011. Moreso F. Am J Transplant 2006  
Gelens A. C J Am Soc Nephrol 2012

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- En pacientes de bajo riesgo inmunológico las pautas de tratamiento basadas en la combinación de terapias de inducción (basiliximab) y tacrolimus (con MMF o i-mTOR) presentan tasas de rechazo subclínico durante el primer año inferiores a las basadas en ciclosporina A con MMF, aunque la supervivencia del injerto y la función renal a medio plazo no son distintas. *EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Nankivell. N Eng J Med 2003  
Moreso F. Am J Transplant 2006  
Rowshani.J Am Soc Nephrol 2006  
Anil Kumar. Transplant Immunol 2008  
Rush DN. Am J Transplant 2007

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- Las pautas de tratamiento libres de anticalcineurínicos y basadas en sirolimus se asocian con mayor incidencia de rechazo subclínico, pero el inmunofenotipo de este infiltrado intersticial (rico en células FoxP3+Treg) puede ser protector sobre la disfunción crónica del injerto.

*EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Bestard O. J Am Soc Nephrol 2006  
Thierry A. Am J Trasplant 2011

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- En pacientes de bajo riesgo inmunológico tratados con tacrolimus, MMF y corticoides, las biopsias de protocolo durante los primeros 6 meses post-trasplante para tratar el rechazo subclínico no se asocian a ningún beneficio sobre la progresión de las lesiones crónicas o la función renal a corto plazo.

*EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Rush DN. Am J Transplant 2007



## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- Las pautas basadas en ciclosporina A se asocian a mayor progresión de la fibrosis intersticial y atrofia tubular que las pautas de tratamiento libres de anticalcineurínicos (azatioprina, i-mTOR o belatacept). No existen diferencias entre tacrolimus e i-mTOR.
- La toxicidad crónica por ciclosporina A contribuye a la progresión de las lesiones crónicas aunque las lesiones no son específicas.
- La progresión de la vasculopatía del trasplante es menor en los pacientes que reciben i-mTOR que en los pacientes tratados con tacrolimus.

Flechner S. Am J Transplant 2004  
Mota A. Am J Transplant 2004  
Vincenti F. N Eng J Med 2005  
Snanoudj R. Am J Transplant 2011  
Larson TS. Am J Transplant 2006

*EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- En pacientes de bajo riesgo inmunológico, el rechazo subclínico durante los primeros meses post-trasplante se asocia con no adherencia al tratamiento, progresión de la fibrosis, DSA de novo, rechazo mediado por anticuerpos y pérdida del injerto.
- En pacientes de bajo riesgo inmunológico la progresión de la fibrosis intersticial/atrofia tubular entre el 1º y 5º año post-trasplante es leve con las pautas de inmunosupresión actuales basadas en tacrolimus y/o i-mTOR.

*EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Heilman JR. Am J Transplant 2010  
Wiebe C. Am J Transplant 2012  
Moreso F. Transplantation 2012  
Stegall MD. Am J Transplant 2011

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- En los pacientes con anticuerpos anti-HLA preformados, el diagnóstico de rechazo subclínico (inflamación de la microcirculación con/sin depósitos de C4d) es frecuente (10-70 %), se asocia con la aparición de glomerulopatía del trasplante, progresión de la fibrosis intersticial/atrofia tubular y de la vasculopatía del trasplante y fracaso del injerto. *EVIDENCIA DE NIVEL ALTO*

Haas M. AmJ Transplant 2006  
Gloor J. Am J Transplant 2007  
Kraus ES. Am J Transplant 2009  
Loupy A. Am J Transplant 2011  
Hill GSJ Am Soc Nephrol 2011  
Loupy A. J Am Soc Nephrol 2015

## ¿Es necesaria la monitorización histológica con biopsias de protocolo en todos los trasplantes?

- En el trasplante ABO incompatible (ABOi) las biopsias de protocolo muestran habitualmente (>80%) depósitos de C4d que no se asocian con cambios morfológicos de rechazo mediado por anticuerpos.  
(EVIDENCIA ALTA)
- En el trasplante ABOi la incidencia de rechazo subclínico celular es elevada y aumenta a lo largo del seguimiento.  
(EVIDENCIA MODERADA)

Haas M. Am J Transplant 2006  
Setoguchi K. AmJ Transplant 2008  
Oettl T. Nephrol Dial Transplant 2009.

## ¿Debe tratarse el rechazo (celular o humoral) subclínico?

- El tratamiento del rechazo celular subclínico con pulsos de corticoesteroides puede mejorar la evolución del injerto. *(EVIDENCIA MODERADA)*
- El tratamiento de los episodios de rechazo humoral subclínico (Plasmaféresis + Inmunoglobulinas IV ± Rituximab) puede mejorar la evolución del injerto. *(EVIDENCIA BAJA)*

Rush DN, J Am Soc Nephrol 1999  
Rush DN. Am J Transplant 2007  
Bauchmann TN. Transplantation 2012  
Haas M. Am J Transplant 2006  
Gloor J. Am J Transplant 2007

## ¿Es necesaria la monitorización histológica para asegurar que los episodios de rechazo agudo (celular o humoral) han sido adecuadamente revertidos?

- Los pacientes que presentan episodios de rechazo agudo (clínico o subclínico) tienen más riesgo de presentar cambios crónicos (fibrosis intersticial/atrofia tubular con inflamación, glomerulopatía del trasplante) en las biopsias de protocolo posteriores y un riesgo más elevado de pérdida del injerto. No se ha evaluado la utilidad de instaurar cambios en el tratamiento inmunosupresor.  
*(EVIDENCIA MODERADA)*

Moreso F. Am J Transplant 2006  
Heilman JR. AmJ Transplant 2010  
Bauchman TN. Transplantation 2012  
El Ters M. Am J Transplant 2013  
Moreso F. Transplantation 2012  
Wiebe C. Am J Transplant 2012

## ¿Deben realizarse biopsias de protocolo antes y/o después de realizar cambios en la inmunosupresión?

- La ausencia de signos de rechazo en una biopsia antes de la suspensión permite eliminar los corticoides con seguridad.
- La suspensión de los inhibidores de la calcineurina en injertos con inflamación subclínica se asocia a episodios de rechazo agudo, aparición de DSA de novo y progresión de la fibrosis intersticial/atrofia tubular.
- La conversión de inhibidores de la calcineurina a i-mTOR precoz en pacientes con ausencia de signos de rechazo no modifica la progresión de la fibrosis intersticial/atrofia tubular. *(EVIDENCIA ALTA)*

Gottli E. J Am Soc Nephrol 2014  
Hazzan M. Transplantation 2006  
Hricik DE. J Am Soc Nephrol 2015  
Heilman RI. Transplantation 2012  
Rostanig L. Am J Transplant 2015

## ¿Es útil la monitorización histológica para el manejo de la recidiva de la enfermedad renal primaria?

- La nefropatía IgA recurre de forma subclínica en el 32% de los injertos a los 2 años. La tasa de pérdida del injerto por esta causa es baja (3%). No se ha estudiado si distintas pautas de tratamiento en los pacientes con recurrencia mejoran la supervivencia.
- La glomerulonefritis membranosa recurre en el 42% de los injertos. La biopsia de protocolo permite un diagnóstico precoz e instaurar tratamiento específico (Rituximab). *(EVIDENCIA ALTA)*



## ¿Es útil la monitorización histológica para el manejo de la nefropatía por el poliovirus BK?

- La monitorización de la viremia para el virus del poliovirus BK se correlaciona estrechamente con la aparición de nefropatía BK (viremias inferiores a 10.000 cp/mL no se acompañan de nefropatía y viremias superiores a 100.000 cp/mL se asocian a nefropatía). *(EVIDENCIA ALTA)*
- En los casos con viremia entre 10.000 y 100.000 cp/mL la realización de una biopsia para conocer si existe nefropatía BK puede ayudar a reducir la inmunosupresión. *(EVIDENCIA BAJA)*

## ¿Son útiles los IECA/ARA2 para frenar la progresión de la fibrosis?

- El tratamiento con losartán puede contribuir a reducir la progresión de la fibrosis, pero el único ensayo clínico publicado no pudo demostrar que dicho tratamiento reduzca el objetivo primario compuesto de fracaso del injerto por fibrosis intersticial/atrofia tubular o aumento de la fracción de volumen intersticial cortical a más del doble de la basal tras 5 años de tratamiento.  
*(EVIDENCIA MODERADA)*

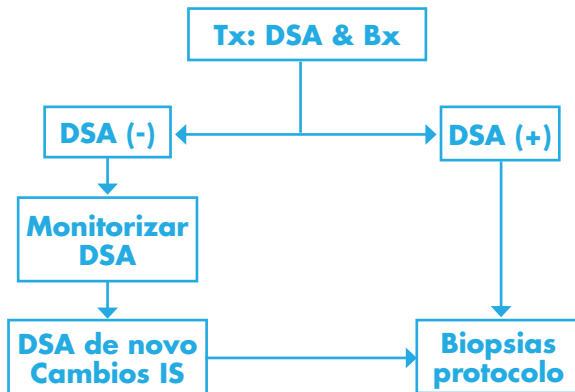
## Monitorización histológica. Recomendaciones

- Recomendamos disponer de una biopsia pre-implante para evaluar lesiones pre-existentes, especialmente en donantes con criterios expandidos.
- La monitorización histológica en pacientes de bajo riesgo inmunológico tratados con pautas basadas en tacrolimus combinado con MMF/i-mTOR parece aportar pocos beneficios.
- Recomendamos la monitorización histológica en pacientes con DSA preformados, aunque desconocemos si puede contribuir a mejorar el pronóstico del injerto a largo plazo.

## Monitorización histológica. Recomendaciones

- Los potenciales beneficios del tratamiento de los episodios de rechazo subclínico (celular y/o humoral) no han sido bien establecidos.
- Recomendamos realizar una biopsia antes de cambiar de inhibidor de la calcineurina a i-mTOR.
- La monitorización histológica sigue siendo una herramienta imprescindible en investigación clínica en trasplante renal.

## Monitorización inmunológica e histológica







Organizado por:



Con la colaboración de:

