



RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS

Organizado por:



Con la colaboración de:





RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS

-  **Grupo 1** Epidemiología y Factores de Riesgo.
-  **Grupo 2** Diagnóstico y tratamiento del Rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) activo.
-  **Grupo 3** Diagnóstico y tratamiento del Rechazo Humoral Crónico.
-  **Grupo 4** Rechazo mediado por anticuerpos en el paciente pediátrico.

Coordinadores

Dr. Manuel Arias

Catedrático Emérito de Nefrología, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander.

Dr. Francesc Moreso

Jefe Clínico de Trasplante, Hospital Univ. Vall d'Hebrón, Barcelona.



GRUPO 1

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS.
EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Organizado por:



Con la Colaboración de:





Proyecto
Prometeo 2

GRUPO 1

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

POR TAVOZ: DRA. NATALIA POLANCO FERNÁNDEZ

- ▶ Carlos Arias
- ▶ Frederic Cofan
- ▶ Leónidas Cruzado
- ▶ Pedro Errasti
- ▶ Ernesto Fernández Tagarro
- ▶ M. Pilar Fraile
- ▶ Pilar Galindo
- ▶ Nuria Garra
- ▶ Santiago Llorente
- ▶ M. Ovidia López Oliva
- ▶ Álvaro Molina
- ▶ Natalia Polanco
- ▶ David Ramos Escorihuela
- ▶ Rosa Sánchez Hernández
- ▶ Nuria Serra
- ▶ M. Luisa Suárez

ABREVIATURAS

- **ABMR:** rechazo mediado por anticuerpos (antibody mediated rejection).
- **DSA:** anticuerpo donante específico (donor specific antibody).
- **PRA:** panel reactivo de anticuerpos (panel reactive antibody).
- **TR:** trasplante renal.
- **MFI:** mean fluorescence intensity.
- **FR:** factor de riesgo.
- **IS:** inmunosupresión.
- **RTX:** rituximab.
- **ICN:** inhibidores de la calcineurina.
- **imTOR:** inhibidores de mTOR.
- **MPA:** ácido micofenólico.
- **Linf-Th:** Linfocitos T colaboradores.

ÍNDICE

1. Introducción.

2. Epidemiología.

3. Factores de riesgo:

- A.** Relacionados con el receptor.
- B.** Relacionados con el tipo de trasplante/donante.
- C.** Relacionados con el tratamiento inmunosupresor.
- D.** Relacionados con las características de los anticuerpos anti-HLA.

4. Nuevos métodos de evaluación del riesgo inmunológico.

1- INTRODUCCIÓN

- El rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) ha sido reconocido como una de las principales causas de pérdida tardía del injerto renal (1).
- La incidencia del ABMR se ha incrementado en los últimos años, en parte por el mayor número de trasplantes inmunológicamente complejos (retrasplantes, trasplantes ABO incompatibles...) que se realizan y en parte por el avance en el diagnóstico de la presencia de anticuerpos donante específico (DSA) (2).
- Se conoce la implicación de los DSA en el desarrollo del ABMR (3). Según el tipo de DSA se pueden establecer diferentes fenotipos de ABMR:
 - » DSA preformados: rechazo subclínico y agudo precoz.
 - » DSA de novo: rechazo subclínico, agudo tardío y crónico activo.

2- EPIDEMIOLOGÍA

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA:

La sensibilización frente antígenos HLA ocurre tras la exposición a tejido humano (trasplantes previos >> embarazo >> transfusiones) (4) (EVIDENCIA ALTA). Existe un grupo de pacientes sin factores sensibilizantes conocidos que presentan anticuerpos antiHLA (polirreactividad).

Prevalencia de la sensibilización pre-trasplante:

- Los últimos datos publicados en 2016 establecen más de un 20% de pacientes hipersensibilizados (PRA virtual >95%) en lista de espera de trasplante renal (TR) en España (5). Este porcentaje es incluso superior en otros programas de trasplante en los que el porcentaje de pacientes con PRA virtual >95% representa el 30-40% del total de la lista de espera.

Epidemiología de los DSA:

- preformados: depende de la política de trasplante de cada centro y la técnica utilizada para su detección.
- de novo: presentan incidencias muy variables (5-35%) dependiendo del riesgo inmunológico del paciente, del tipo de inmunosupresión recibida, la técnica de detección empleada y del punto de corte MFI (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Aunque la cinética de aparición es variable, aparecen con mayor frecuencia en los primeros dos años posTR con una incidencia anual a partir del segundo año del 1-5% (11, 15) siendo preferentemente clase II.

2- EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA ABMR:

Los pacientes con DSA tienen una mayor incidencia de cualquier tipo de rechazo agudo (celular, mediado por anticuerpos o mixto) en comparación con los pacientes sin DSA (EVIDENCIA ALTA).

En la población trasplantada no sensibilizada preTR la incidencia reportada de ABMR a los dos años es del 1-1.5% (9, 16) teniendo a más largo plazo (>5 años) una incidencia global de un 3.5-5% (17) (EVIDENCIA MODERADA).

En los pacientes con DSA preformados: (EVIDENCIA MODERADA).

- ABMR agudo: el riesgo es significativamente más elevado, alcanzando el 20-40% en los primeros 2 años posTR (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Esta incidencia se mantiene incluso en pacientes sometidos a protocolos de desensibilización.
- ABMR crónico: la incidencia aumenta hasta el 40% en el 12º mes posTR cuando se aceptan DSA con MFI elevado (>3000) preTR (20).

Por el contrario algunos grupos han publicado incidencias mucho menores de ABMR agudo y crónico (<5% en los primeros 24 meses posTR) cuando se realizan estrategias que solo permiten DSAs con MFI bajos (16).

En los pacientes que desarrollan DSA de novo el riesgo de ABMR agudo y crónico está significativamente aumentado (7, 8, 11, 12, 15, 25) comparado con los pacientes sin DSA (EVIDENCIA ALTA).

3- FACTORES DE RIESGO (FR) DSA

	FACTORES DE RIESGO		FACTORES PROTECTORES
	DSA PREFORMADO	DSA de novo	
Relacionados con el Receptor	Sensibilización	Incompatibilidad HLA	
	Mujer	Edad Joven	
		Raza negra	
		Transfusiones posTR	
Relacionados con la Inmunosupresión		No adherencia	IS basada en Tacrolimus
		Variabilidad de niveles de Tacrolimus	Belatacept

3- FACTORES DE RIESGO ABMR

	FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
Relacionados con el Receptor	Incompatibilidades HLA y epletos	
	Rechazo celular previo	
	Edad joven	
	Tiempo en diálisis	
Relacionados con el tipo de Trasplante	Retrasplante	Trasplante combinado Hepato-Renal
Relacionados con la Inmunosupresión	Anticuerpos monoclonales antiCD25	Anticuerpos policlonales antilinfocitarios
	No adherencia	
	Nefropatía por BK	
Relacionados con las características de los anticuerpos	DSA persistente	
	MFI elevado	
	Capacidad de fijar complemento	

3A - F. R. RELACIONADOS CON EL RECEPTOR

DSA PREFORMADOS:

- Sensibilización: trasplante previo >> Embarazo > Transfusiones.
- Sexo: mujeres (26).

(EVIDENCIA MODERADA-ALTA)

DSA DE NOVO:

- Incompatibilidades HLA, especialmente DR y DQ (6, 9, 11, 13, 27).
- Otros factores descritos: edad joven (8, 11, 21), raza negra en estudios realizados en EEUU (13), realización de transfusiones posTR (29).

(EVIDENCIA MODERADA)

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS:

- Incompatibilidades: existe una asociación directa entre el grado de incompatibilidad, especialmente de clase II, y la incidencia de ABMR (30, 31).
- Rechazo celular clínico y subclínico (28, 32).
- Otros factores asociados: edad joven, tiempo en diálisis.

(EVIDENCIA BAJA-MODERADA)

3B - F. R. RELACIONADOS CON EL DONANTE

RETRASPLANTE: el número de TR previos se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar ABMR (33, 34, 21). (EVIDENCIA MODERADA)

DONANTE CADAVER/VIVO: el mayor riesgo de desarrollo de ABMR y DSA en el receptor de donante cadáver es controvertido (13, 31, 35, 3). (EVIDENCIA BAJA)

DONANTE DE ASISTOLIA/MUERTE ENCEFÁLICA: el daño por isquemia y la inflamación del injerto se han descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de DSA. Sin embargo en estudios recientes no se han descrito diferencias en la incidencia de ABMR entre grupos comparables de donante de muerte encefálica versus donante de asistolia no controlada (17). (EVIDENCIA BAJA)

ABO INCOMPATIBLE: la incompatibilidad de grupo no añade mayor riesgo de ABMR (36, 37, 38). (EVIDENCIA MODERADA)

TRASPLANTE COMBINADO HEPATO-RENAL (HR):

- El riesgo de desarrollar ABMR tanto agudo como crónico es significativamente menor en pacientes con DSA portadores de trasplante combinado HR en comparación con pacientes con DSA con trasplante renal aislado.
- En pacientes con DSA preformados que reciben un trasplante combinado HR se ha observado una desaparición de los anticuerpos tras el trasplante en caso de los clase I; los clase II, especialmente los anticuerpos antiDQ, suelen persistir tras el trasplante (39). (EVIDENCIA BAJA)

3C - F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN (IS)

INDUCCIÓN:

ANTICUERPOS POLICLONALES ANTILINFOCITARIOS:

- La inducción con anticuerpos policlónicos antilinfoцитarios versus anticuerpos monoclonales antiCD25, en pacientes sensibilizados, se asocia a un menor riesgo de rechazo agudo celular y ABMR (34, 40).
- No diferencias en la incidencia de ABMR entre los diferentes tipos de anticuerpos policlónicos antilinfoцитarios (Timoglobulina y Grafalón) (41).

(EVIDENCIA MODERADA)

RITUXIMAB (RTX):

- Existen datos controvertidos respecto a la menor incidencia de desarrollo de DSA de novo en pacientes que reciben inducción con Rituximab (4). Este tratamiento no ha demostrado un descenso en la incidencia de ABMR (6, 23, 42).

(EVIDENCIA BAJA)

3C - F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

MANTENIMIENTO:

- La no adherencia es uno de los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de DSA de novo y de ABMR (2, 3, 4, 27).
(EVIDENCIA MODERADA)
- La disminución de la IS en pacientes con inflamación subclínica incrementa el riesgo de rechazo clínico (28, 32).
(EVIDENCIA MODERADA)
- Se ha relacionado la Nefropatía por BK con un mayor riesgo de desarrollo de DSA (27). Probablemente este hecho se relaciona con una mayor minimización de la IS de mantenimiento en este grupo de pacientes aunque se especula sobre el papel de la inflamación secundaria a la NBK en el desarrollo de los DSA.
(EVIDENCIA BAJA)

3C - F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

MANTENIMIENTO (I):

- **Esteroides:** la suspensión de Esteroides en una población seleccionada de bajo riesgo inmunológico no se ha relacionado con un incremento en el riesgo de aparición de DSA de novo (43, 44 y Alonso J, SET2018).

(EVIDENCIA BAJA)

- **Anticalcineurínicos (ICN):** la IS basada en Ciclosporina versus Tacrolimus aumenta el riesgo de desarrollar DSA (9).

» Está reconocida la relevancia de la variabilidad de los niveles plasmáticos de Tacrolimus, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de DSA y reducción en la supervivencia del injerto (33, 46).

(EVIDENCIA MODERADA)

3C - F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

MANTENIMIENTO (II):

- **imTOR:** estudios previos (unicéntricos y retrospectivos) señalaban un mayor riesgo de DSA en pacientes tratados con imTOR (especialmente con niveles bajos) y libres de ICN en el primer años posTR (47, 48, 49), aunque sin una clara asociación con la incidencia de ABMR (48).
 - » El estudio TRANSFORM (Tacrolimus+Everolimus versus Tacrolimus+MPA) no mostró diferencias en el desarrollo de DSA entre los grupos analizados (50, 51).

(EVIDENCIA MODERADA)

- **Belatacept:** según un subanálisis del estudio BENEFIT, el tratamiento inmunupresor basado en Belatacept protege más eficazmente frente a la síntesis de DSA de novo en comparación con Ciclosporina (52).

(EVIDENCIA MODERADA)

3D - F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

- Las técnicas de detección de anticuerpos antiHLA por medio de citometría de fase sólida (Luminex®) han incrementado la sensibilidad en el diagnóstico siendo considerada en la actualidad la técnica de elección (53).
- La existencia de DSA (preformados o de novo) son un biomarcador definitivo asociado con el riesgo de ABMR (10, 54), disminuyendo a largo plazo (>5 años) la supervivencia del injerto (9, 11).

(EVIDENCIA ALTA)

3D - F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

DSA PREFORMADOS:

- Los DSA preformados se asocian principalmente al desarrollo de AMR agudo en el primer año posTR (3, 19, 20, 26, 31, 55, 56, 57, 58).
- La persistencia de los DSA preTR, especialmente con MFI elevado, al año posTR es un factor predictivo para el desarrollo ABMR crónico (20, 26, 59).
- A largo plazo (>24 meses posTR) los pacientes con DSA preformados tienen una peor función renal en comparación con los pacientes sin DSA preTR (18, 20, 21, 24, 31, 58).

(EVIDENCIA ALTA)

DSA DE NOVO:

- Los DSA de novo se asocian con un mayor riesgo de ABMR agudo tardío y crónico (1, 6, 10, 11, 26, 31, 32) así como un mayor riesgo de pérdida tardía del injerto (11, 31, 32).
- Presentan, sin embargo, un escaso valor predictivo positivo (35%) para el diagnóstico de ABMR, por lo que es necesaria la realización de biopsia para confirmar/descartar el diagnóstico (53, 60).

(EVIDENCIA ALTA)

3D - F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

CARACTERÍSTICAS DE LOS DSA QUE PREDICEN EL RECHAZO HUMORAL:

- **Cinética de aparición:** no existen diferencias si la aparición del DSA de novo es precoz (<1 año) o tardía. En cualquier momento el DSA está implicando mayor riesgo de ABMR (25, 61).
(EVIDENCIA BAJA)
- **Clase DSA:** los clase I preTR están más asociado con ABMR temprano (<3 meses) (26), mientras que los DSA clase II, especialmente DR y DQ, tienen mayor riesgo de ABMR tardío (8, 19, 62).
» Los DSA frente a los antígenos C o DP no están exentos de riesgo incrementado de ABMR (63, 64).
(EVIDENCIA BAJA-MODERADA)
- **MFI:** MFI elevado (máximo o sumatorio de todos los DSA) se ha relacionado con el mayor riesgo de ABMR (7, 8, 19, 22, 54).
» No existe consenso en el punto de corte de MFI para establecer su positividad.
» Fiabilidad de la cifra semicuantitativa de los MFI (65, 66).
 - MFI bajos-moderados: alta fiabilidad de la técnica.
 - MFI altos: se ha sugerido realizar titulaciones para obtener una mayor fiabilidad.(EVIDENCIA BAJA)

3D - F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

CARACTERÍSTICAS DE LOS DSA QUE PREDICEN EL RECHAZO HUMORAL:

- **Capacidad de fijar complemento:** (EVIDENCIA MODERADA)
 - La fijación de complemento implica un mayor riesgo de ABMR, tanto agudo como crónico (8, 15, 67, 68, 69), así como un daño histológico más severo y mayor riesgo de pérdida del injerto (9, 15, 67, 70).
 - » En el momento actual no existe evidencia para establecer qué tipo de test (C1q o C3d) es más sensible o específico (70, 71).
 - » Existe controversia en los resultados de correlación con el MFI (7, 67, 71, 72). La mayor capacidad de discriminación parece encontrarse en los DSA con MFI elevados en los que existe diferencia entre DSA fijadores o no de complemento. Los DSA con MFI bajo habitualmente no fijan complemento aunque en algunos trabajos se han descrito DSA fijadores del complemento independientemente del MFI.
- **Subclase de IgG** (10, 12, 53): (EVIDENCIA BAJA-MODERADA)
 - » DSA IgG3 se asocian con ABMR agudo, daño renal más severo y pérdida renal precoz.
 - » DSA IgG4, que de forma mucho menos frecuente fijan C1q, se han asociado con el ABMR subclínico o crónico y un riesgo aumentado de pérdida tardía del injerto.
La determinación del subtipo de IgG y la capacidad de fijar complemento pueden ayudar a definir el riesgo inmunológico del paciente, predecir el fenotipo clínico del ABMR y ayudar a definir la estrategia terapéutica (10, 12, 73).

3D - F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

	Clase I	Clase II
HLA		
Antígenos	A, B, C	DR, DQ, DP
Epitopos	Cadena α	Cadena α y β
Células de expresión	Todas las células nucleadas	Células presentadoras de antígenos
DSA preformados		
Relevancia	Mayor	Menor
PRUEBA CRUZADA positiva	Células T	Células B
DSA de novo		
Detección	Temprana	Tardía
Subclase IgG	IgG1, IgG3	IgG2, IgG4
Fijación complemento	Fuerte	Débil
Frecuencia	Menor	Mayor, especialmente DQ
ABMR		
Fenotipo	Agudo	Subclínico, Crónico
Presentación	Temprana	Tardía
Disfunción del injerto	Rápida	Lenta
C4d	Positivo	Negativo
Tratamiento	Mejor respuesta	Peor respuesta
Pérdida del injerto	Temprana	Tardía

4 - NUEVOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO INMUNOLÓGICO

Dadas las limitaciones conocidas de las técnicas diagnósticas de los DSA, en relación con la estratificación del riesgo inmunológico, se plantea la necesidad de nuevos métodos de evaluación del riesgo inmunológico.

- **LINFOCITOS B MEMORIA DONANTE-REACTIVAS (ELISpot):** Se ha descrito una fuerte asociación entre el recuento de células B memoria donante-reactivas y las lesiones histológicas de ABMR y el riesgo de pérdida del injerto. La monitorización de las células B memoria adquiere una mayor relevancia en aquellos casos con ABMR en los que no se detectan DSA. [74]
- **LINFOCITOS T MEMORIA DONANTE-REACTIVAS (ELISpot):** La cuantificación postrasplante de las células T memoria donante-reactivas mediante ELISpot puede discriminar pacientes en riesgo de rechazo agudo celular subclínico en TR con IS basada en ICN y función renal estable de aquellos con riesgo mínimo. [75]
- **LINFOCITOS T COLABORADORES (Th):** Los linfocitos Th participan en la inmunidad humoral y se correlacionan con el desarrollo de anticuerpos antiHLA y el riesgo de rechazo agudo. [76]
- **DNA LIBRE DEL DONANTE:** en un subanálisis del estudio DART [77] se observó que los pacientes que cumplieron criterio de ABMR (agudo o crónico activo) presentaban unos niveles de DNA libre significativamente mayores que el grupo con DSA positivos sin ABMR y que el grupo de pacientes sin DSA [78].

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 388-399
2. Sharma A, Lewis JR, Lim WH et al. Renal transplant outcomes and de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* (2018) 1-8
3. Arias M, Rush DN, Wiebe C et al. Antibody-Mediated Rejection: Analyzing the Risk, Proposing Solutions. *Transplantation* 2014; 98 (3S)
4. Jordan SC, Choi J, Kim I et al. Risk factors associated with the development of histocompatibility leukocyte antigen sensitization. *Curr Opin Organ Transplant* 2016, 21:447-452
5. Valentín MO, Ruiz JC, Vega R et al. Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain, Based on Virtual Crossmatch: Initial Results. *Transplantation Proceedings* 2016; 48, 2871-2875
6. Hirai T, Furusawa M, Omoto K et al. Analysis of Predictive and Preventive Factors for De Novo DSA in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2014; 98: 443-450
7. Eskandary F, Bond G, Kozakowski N et al. Diagnostic Contribution of Donor-Specific Antibody Characteristics to Uncover Late Silent Antibody-Mediated Rejection. Results of a Cross-Sectional Screening Study. *Transplantation* 2017; 101: 631–641
8. Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A et al. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation* 2016 ;100: 2194-2202
9. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S et al. Non-Complement-Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 615-625

10. Rubin Zhang. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 182-192
11. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE et al. Incidence and Impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. *Transplantation* 2013; 95: 410-417
12. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 293-304
13. Rebellato L, Everly M, Haisch C et al. A report of the Epidemiology of De Novo Donor-Specific AntiHLA Antibodies (DSA) in Low risk Renal Transplant Recipients. *Clinical Transplant* 2011.
14. Pérez Sáez MJ, Alonso Melgar A, Cofan Pujol F et al. Monitorización inmunológica postrasplante renal: ¿tiene impacto clínico? *Nefrologia Sup Ext* 2016; 7(2):38-50
15. Bamoulid J, Roodenburg A, Staeken O et al. Clinical Outcome of Patients With De Novo C1q-Binding Donor-Specific HLA Antibodies After Renal Transplantation. *Transplantation* 2017; 101: 2165-2174
16. Marfo K, Ajaimy M, Colovai A et al. Pretransplant Immunologic Risk Assessment of Kidney Transplant Recipients With Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies. *Transplantation* 2014;98: 1082-1088
17. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by ECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant*. 2018; 1-14.
18. Tsapepas DS, Vasilescu R, Tanriover B et al. Preformed Donor-Specific Antibodies and Risk of Antibody-Mediated Rejection in Repeat Renal Transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 642-647
19. Kwon H, Hoon Kim Y, Yoon Choi J et al. Impact of pretransplant donor-specific antibodies on kidney allograft recipients with negative flow cytometry cross-matches. *Clinical Transplantation* 2018
20. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients with High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation* 2017; 101: 2440-2448

21. Vo AA, Sinha A, Haas M et al. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation* 2015; 99: 1423-1430
22. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N et al. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:1342-1351
23. Lee KW, Park JB, Cho CW et al. The Impact of Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) Antibody Rebound on the Risk of Antibody Mediated Rejection in Sensitized Kidney Transplant Recipients. *Ann Transplant* 2017; 22:166-176
24. Schinstock CA, Gandhi M, Cheungpasitporn W et al. Kidney Transplant with Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation* 2017; 101:2429-2439
25. Cioni M, Nocera A, Innocente A et al. De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Developing Early or Late after Transplant Are Associated with the Same Risk of Graft Damage and Loss in Nonsensitized Kidney Recipients. *Journal of Immunology Research* 2017
26. Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M et al. Impact of persistent and cleared preformed HLA DSA on kidney transplant outcomes. *Human Immunology* 2018; 79:424-431
27. Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E et al. De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: the incidence and association with antibody-mediated rejection. *Clinical Transplantation*. 2018; 32
28. Moreso F, Carrera M, Goma M, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93:41.
29. Ferrandiz I, Congy-Jolivet N, del Bello A et al. Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2661-2669

30. Lim WH, Chapman JR, Coates PT et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 875-883
31. Dunn TB, Noreed H, Gillingham K et al. Revisiting Traditional Risk Factors for Rejection and Graft Loss After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2132-2143
32. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012; 12:1157-1167
33. Rodrigo E, San Segundo D, Fernández-Fresnedo G et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation* 2016; 100: 2479-2485
34. Hellmans R, Hazzan M, Durand D et al. Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *American Journal of Transplantation* 2015; 15:1923-1932
35. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I et al. Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant. *Am J Transplant.* 2018; 18:2274-2284
36. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplants without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5:145-148.
37. Chung BH, Young Joo Y, Lee J et al. Impact of ABO Incompatibility on the Development of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients Presensitized to HLA. *PLoS ONE* 2015; 10(4)
38. Lonze BE, Bae S, Kraus ES et al. Outcomes and risk stratification for late antibody-mediated rejection in recipients of ABO-incompatible kidney transplants: a retrospective study. *Transplant International* 2017; 30:874-883
39. Taner T, Heimbach JK, Rosen CB et al. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney International* 2016; 89:909-917
40. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR et al. Antithymocyte Globulin Is Associated with a Lower Incidence of De Novo Donor-Specific Antibodies in Moderately Sensitized Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2014; 97:612-617

41. Burkhalter F, Schaub S, Bucher Ch et al. A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study. Plos One 2016; 17
42. van den Hoogen MWF, Kamburova EG, Baas MC et al. Rituximab as Induction Therapy After Renal Transplantation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety. American Journal of Transplantation 2015; 15:407-416
43. Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. Surgery 2005; 137: 364
44. Sarwal MM, Ettinger RB, Dharnidharka V, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. Am J Transplant 2012; 12:2719
45. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:481
46. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P et al. High Intrapatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. American Journal of Transplantation 2016; 16: 2954-2963
47. Grimbart P and Thaunat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? Transplant International 2017; 30:647-657
48. Rostaing L, Hertig A, Albano L et al. Fibrosis Progression According to Epithelial-Mesenchymal Transition Profile: A Randomized Trial of Everolimus Versus CsA. American Journal of Transplantation 2015; 15:1303-1312
49. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P et al. Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation 2012; 12:1192-1198
50. Pascual J, Berger SP, Witzke O et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 2018; 29

51. Berger SP, Sommerer C, Witzke O et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from TRANSFORM study. *Am J Transplant* 2019
52. Bray RA, Gebel HM, Townsend R et al. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Am J Transplant*. 2018;1-7
53. Lefaucheur C, Viglietti D, Mangiola M et al. From Humoral Theory to Performant Risk Stratification in Kidney Transplantation. *Journal of Immunology Research* 2017
54. Salvadé I, Aubert V, Venetz JP et al. Clinically-relevant threshold of preformed donor-specific anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Human Immunology* 2016; 77:483-489
55. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969; 280:735-9
56. Zecher D, Bach C, Staudner C et al. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:730-737
57. Wehmeier C, Honger G, Cun H et al. Donor Specificity but Not Broadness of Sensitization Is Associated with Antibody-Mediated Rejection and Graft Loss in Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation* 2017; 17:2092-2102
58. Ixtlapale-Carmona X, Arvizu A, de Santiago A et al. Graft immunologic events in deceased donor kidney transplant recipients with preformed HLA-donor specific antibodies. *Transpl Immunology* 2017.
59. Caillard S, Becmeur C, Gautier-Vargas G et al. Pre-existing donor-specific antibodies are detrimental to kidney allograft only when persistent after transplantation. *Transplant International* 2017; 30:29-40
60. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D et al. Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28

61. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI et al. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation* 2009; 88(4):568-574
62. Lee H, Min JW, Kim J et al. Clinical Significance of HLA-DQ Antibodies in the Development of Chronic Antibody-Mediated Rejection and Allograft Failure in Kidney Transplant Recipients. *Medicine* 2016; 95(11)
63. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A et al. deleterious Impact of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Toward HLA-Cw and HLA DP in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100:159-166
64. Aubert O, Bories MC, Suberbielle C et al. Risk of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients with Anti-HLA-C Donor-Specific Antibodies. *American Journal of Transplantation* 2014; 14:1439-1445
65. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KMK et al. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *American Journal of Transplantation* 2015; 15:2421-2430
66. Anat R. Tambur and Chris Wiebe. HLA Diagnostics: Evaluating DSA Strength by Titration. *Transplantation* 2018; 102:S23-S30
67. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Eng J Med* 2013; 369:1215-26
68. Calpinal S, Ajaimy M, Melamedet ML et al. The prevalence and clinical significance of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies early and late after kidney transplantation. *Kidney International* 2016; 89:209-216
69. Meneghini M, Melilli E, Martorell J et al. Combining Sensitive Crossmatch Assays With Donor/Recipient Human Leukocyte Antigen Eplet Matching Predicts Living-Donor Kidney Transplant Outcome. *Kidney Int Rep* 2018; 3:926-938
70. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:457-467
71. Claisse G, Absi L, Cognasse F et al. Relationship between Mean Fluorescence Intensity and C1q/C3d-fixing capacities of anti-HLA antibodies. *Human Immunology* 2017; 78:336-341

72. Lan JH and Tinckam K. Clinical Utility of Complement Dependent Assays in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018;102: S14-S22
73. Von Glehn Ponsirenas R, Cazarote HB, de Almeida Araújo S et al. Anti-HLA Donor-Specific IgG Subclasses and C1q-binding Evolution in Posttransplant Monitoring. *Transplantation Direct* 2018; 4:e385
74. Luque S, Lúcia M, Melilli E et al. Value of monitoring circulating donor-reactive memory B cells to characterize antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2018; 1-13
75. Crespo E, Cravedi P, Martorell J et al. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon-g enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients. *Kidney International* 2017
76. Cano-Romero FL, Laguna Goya R, Utrero-Rico A et al. Longitudinal profile of circulating T follicular helper lymphocytes parallels anti-HLA sensitization in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018; 1-9.
77. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:221
78. Jordan SC, Bunnapradist S, Bromberg JS et al. Donor-derived Cell-free DNA Identifies Antibody-mediated Rejection in Donor Specific Antibody Positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Direct* 2018; 4:379



GRUPO 2

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO MEDIADO
POR ANTICUERPOS (ABMR) ACTIVO

Organizado por:



Con la Colaboración de:





GRUPO 2

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS (ABMR) ACTIVO

POR TAVOZ: DR. JOSÉ FRANCISCO CRESPO ALBIACH

- ▶ Marisa Agüera Morales
- ▶ Sonia Cillero Rego
- ▶ Antonio Franco Esteve
- ▶ Constantino Fernández Rivera
- ▶ Teresa García Álvarez
- ▶ Álex Gutiérrez Dalmau
- ▶ Román Hernández Gallego
- ▶ Francisco Llamas Fuentes
- ▶ Thais López Alba
- ▶ Alicia Mendiluce Herrero
- ▶ Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- ▶ Ana Ramos Verde
- ▶ Isabel Sáez Calero
- ▶ Alejandro Suárez Benjumea

Organizado por:



Con la Colaboración de:



1 - INCIDENCIA DE RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS (ABMR) ACTIVO

- El Rechazo mediado por anticuerpos activo afecta a un número bajo de los pacientes trasplantados renales no sensibilizados, pero sí que supone un porcentaje mayor en los pacientes con sensibilización HLA y en especial en los sometidos a desensibilización HLA (entre 10 y 30% en diferentes series). Es un factor de riesgo de pérdida del injerto en el primer año postrasplante renal. Su incidencia tiende a aumentar por la acumulación de pacientes que se retrasplantan en las listas de espera. (1, 2, 3, 4, 5).
- El Rechazo mediado por anticuerpos tardío (> 3 meses postrasplante) tiene mucho peor impacto sobre la supervivencia del injerto que el precoz (< 3 meses postrasplante) (Precoz/Tardío 90/74% a 1 año y 75/40% a 4 años). En ambos se asocia con gran frecuencia al rechazo mediado por células T (P/T 63/96%) (3). (EVIDENCIA BAJA)
- Cualquier episodio de Rechazo agudo, clínico o subclínico, incluyendo los estrictamente celulares, favorecen el desarrollo posterior de Rechazo mediado por anticuerpos por desarrollo de anticuerpos donante-específicos (DSA) de clase II de novo y la reducción de la supervivencia del injerto (6). (EVIDENCIA MODERADA)

2 -CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS ACTIVO

DEBE INCLUIR NECESARIAMENTE LOS 3 CRITERIOS SIGUIENTES PARA EL DIAGNÓSTICO:

- **Evidencia histológica de lesión tisular aguda**, incluyendo 1 o más de los siguientes: a) inflamación microvascular ($g > 0$ y/o $ptc > 0$), en ausencia de glomérulonefritis recurrente o de novo. Aunque en presencia de rechazo agudo mediado por células T, infiltrado borderline o infección, $ptc \geq 1$ solo no es suficiente y g debe ser ≥ 1 b) arteritis intimal o transmural ($v > 0$) c) microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de cualquier otra causa d) lesión tubular aguda, en ausencia de cualquier otra causa aparente.
- **Evidencia de interacción de anticuerpos con el endotelio vascular, actual o reciente**, incluyendo 1 o más de los siguientes: a) tinción lineal de C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en secciones congeladas, o $C4d > 0$ por inmunohistoquímica en secciones de parafina) b) al menos moderada inflamación microvascular ($[g+ptc] \geq 2$) en ausencia de glomérulonefritis recurrente o de novo. Aunque en presencia de rechazo agudo mediado por células T, infiltrado borderline o infección $ptc \geq 2$ solo no es suficiente y g debe ser ≥ 1 c) expresión aumentada de transcripción/clasificadores de genes en el tejido de biopsia fuertemente asociado con el rechazo mediado por anticuerpos, si está plenamente validado.
- **Evidencia serológica de anticuerpos donante-específicos (DSA frente a HLA u otros antígenos)**. La tinción de C4d o la expresión de transcripción/clasificadores como se indica en el criterio anterior podría sustituir a los DSA; sin embargo, se recomiendan fuertemente tests completos de DSA, incluyendo tests para anticuerpos no-HLA, si el test para anticuerpos HLA es negativo, siempre que los 2 criterios de arriba sean encontrados. (7, 8, 9, 10, Banff 2017). (EVIDENCIA BAJA/MODERADA)

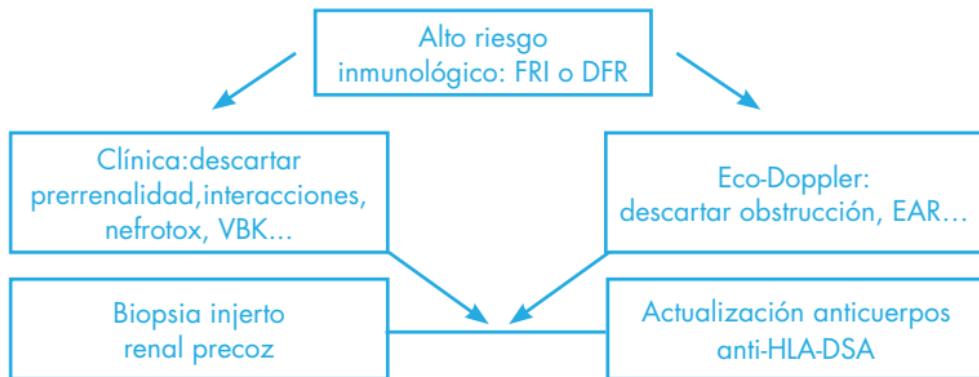
3 - ACLARACIONES AL DIAGNÓSTICO DE BANFF 2017

- En Banff 2017, desde el punto de vista histológico se suprime el término AGUDO. Queda solo ACTIVO. (8, Banff 2017).
- La presencia de C4d + no es un criterio imprescindible para el diagnóstico de ABMR activo, de manera que podemos clasificar los ABMR activos en C4d+ y C4d-. Cuando C4d- se requiere al menos moderada inflamación microvascular ($[g+ptc] \geq 2$) y la presencia de anticuerpos DSA, que deben buscarse exhaustivamente. (8, 10, Banff 2017).
- El diagnóstico molecular, en el futuro, cuando se desarrolle plenamente, puede acabar supliendo a la determinación de DSA. En el momento actual, en nuestro medio, es obligada la determinación de DSA. Podría mejorarse el diagnóstico de ABMR utilizando los distintos scores histológicos en una ecuación-curva de regresión. (8, 9, 11, 12, 13, Banff 2017). (NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO)

4 - DIAGNÓSTICO DEL RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS

- La presentación clínica más frecuente hoy del Rechazo mediado por anticuerpos activo es un deterioro de función renal (DFR) o función retardada del injerto prolongada (FRI) de causa no evidente en cualquier momento de la evolución postrasplante, aunque más frecuente en los 3-6 primeros meses después del mismo. La fiebre, malestar, oliguria o molestias sobre el injerto son raras hoy con los inmunosupresores potentes actuales. Puede haber datos poco específicos asociados como hipertensión arterial (HTA) o proteinuria. (Consenso de expertos, Up-to-date 2018).
- Los factores de riesgo para el desarrollo de ABMR activo son: la presencia de anticuerpos anti-HLA preformados y los factores de riesgo sensibilizantes pretrasplante (transfusiones, gestaciones o trasplantes previos). Y, más en concreto, la existencia de una elevada tasa de anticuerpos frente al panel (PRA) y frente a un donante concreto la presencia de DSA en el momento del trasplante o históricos. (Consenso de expertos, Up-to-date 2018).
- Las técnicas de imagen (Eco-doppler) sirven para descartar otras causas de deterioro de función renal, pero no aportan datos específicos de Rechazo activo mediado por anticuerpos. (Consenso de expertos, Up-to-date 2018).
- El patrón oro para el diagnóstico del Rechazo activo mediado por anticuerpos lo constituye el estudio histológico de la biopsia del injerto renal combinada con el estudio serológico de anticuerpos donante-específicos (HLA u otros) o, en su defecto, el estudio transcripcional de genes validados. La biopsia es el único medio que nos permite diagnosticar el rechazo subclínico. (8, Banff 2017).

5 - DIAGNÓSTICO DEL RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS



(Esquema: consenso de expertos)

FRI: Función retardada del injerto

DFR: Deterioro de función renal

EAR: Estenosis de arteria renal

VBK: Poliomavirus BK

6 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: MEDIDAS GENERALES PARA TODOS LOS PACIENTES POTENCIALES CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL

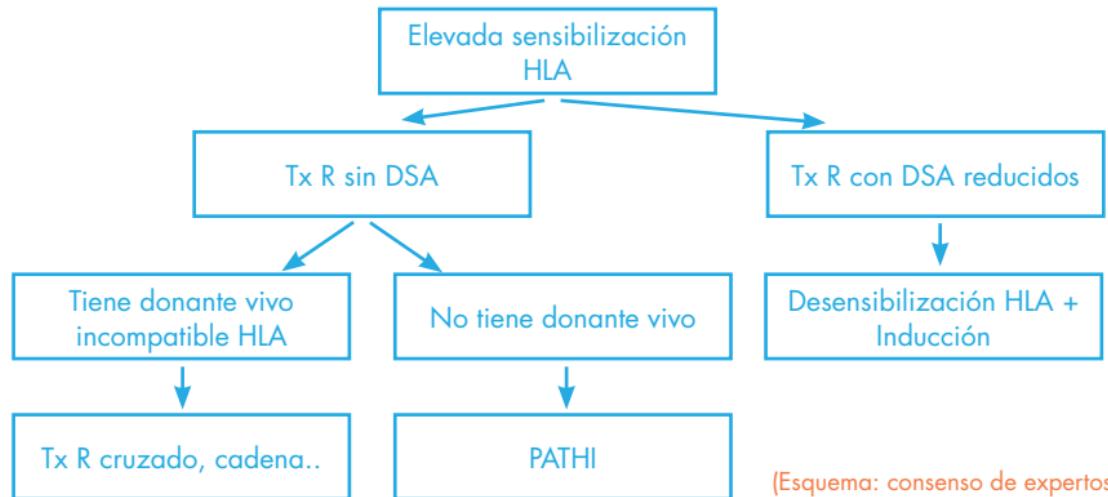
- Evitar transfusiones de sangre.
- Intentar evitar incompatibilidad HLA.
- Evitar el trasplante con DSA preformados, actuales o históricos.

(14, Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN ALTO)

PARA PACIENTES CON ELEVADA SENSIBILIZACIÓN HLA

- Valoración cuidadosa de las posibilidades del paciente con **elevada sensibilización HLA**: para llevarlo a un trasplante sin DSA: trasplante cruzado (si tiene donante vivo incompatible HLA). O, si no tiene donante vivo, donante cadáver con priorización o programas de intercambio especiales para hipersensibilizados: programas PATHI, Eurotransplant acceptable mismatch program... O, en último término, intentar una estrategia de desensibilización para reducir la tasa de los DSA y que el trasplante sea posible.
(14, Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN ALTO)
- La prueba cruzada por citometría de flujo, según sea positiva o negativa, permite una estratificación del riesgo ligado al trasplante, sin ser un condicionante absoluto.
(14, Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN ALTO)

7 - DIAGRAMA DE DECISIONES EN EL PACIENTE CON ALTA SENSIBILIZACIÓN HLA



(Esquema: consenso de expertos)

8 - PANORÁMICA DE MEDIOS FRENTES A LOS ANTICUERPOS HLA

- **Remoción de anticuerpos anti-HLA:**
 - » **a.** Plasmaféresis (recambios plasmáticos).
 - » **b.** Inmunoadsorción.
 - » **c.** IdeS (IgG endopeptidasa de *Streptococcus pyogenes*)
- **Acción sobre las células productoras de anticuerpos:**
 - » **a.** Rituximab.
 - » **b.** Bortezomib.
- **Inhibición de anticuerpos circulantes y del complemento:**
 - » **a.** Ig iv (Inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas).
 - » **b.** Eculizumab (inhibidor C5a) y C1 inhibidor.
- **Inhibición de citocinas y mediadores inflamatorios:**
 - » **a.** Ig iv.
 - » **b.** Tocilizumab (anti IL-6).

Todos estos agentes pueden utilizarse tanto en desensibilización, como inducción y tratamiento del ABMR, aunque con diferentes niveles de evidencia y experiencia con los mismos. (De 15: Akalin 2018)

9 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: DESENSIBILIZACIÓN (I)

- Dos estudios recientes, multicéntricos, retrospectivos, de casos y controles, ambos con un muy elevado número de pacientes (uno con más de 11000 pacientes y el otro con más de 25000) llegaron a conclusiones diferentes sobre si los pacientes con sensibilización HLA que reciben un riñón de un donante vivo incompatible HLA, previa desensibilización, tienen o no un beneficio de supervivencia (de paciente) en relación a permanecer en lista de espera y ser trasplantado con un riñón de un donante cadáver. En definitiva, la desensibilización es posible y el paciente puede trasplantarse, pero no está claro si ello conlleva un beneficio de supervivencia en relación al trasplante de cadáver convencional.

(16, 17). (NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO)

10 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: DESENSIBILIZACIÓN (II)

- El protocolo actualmente más utilizado en desensibilización es la combinación de **recambios plasmáticos (RP)**(en número variable de sesiones, según la tasa de DSA) con **infusión de Ig iv a dosis bajas (100-200 mg/Kg) después de cada sesión de RP**. Una variante del mismo asocia Rituximab (generalmente 2 dosis de 375 mg/m² antes de iniciar los recambios plasmáticos y al final de los mismos) al protocolo anterior. Otra variante con la que se están obteniendo buenos resultados es practicando **inmunoadsorción semiespecífica (IA SE)** en lugar de RP.
(14, 18, 19, 20, 21, 22). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO/ELEVADO).
- La desensibilización con una monoterapia con Ig iv a dosis elevadas es un tratamiento histórico, hoy abandonado por ser sus resultados claramente inferiores a los protocolos actuales citados arriba.
(22). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADA)
- Un planteamiento prometedor, pero de momento con un solo estudio publicado de 25 pacientes, es la utilización, asociada a otros tratamientos, de **la IgG endopeptidasa de Streptococcus pyogenes (IdeS)** que reduce o elimina de manera significativa los anticuerpos HLA, permitiendo el trasplante. No obstante, los factores limitantes del mismo fueron: un 40% de ABMR activo y el rebote de la tasa de anticuerpos que se producía a partir de la semana de su administración. Los resultados a medio/largo plazo están por definir.
(23). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)

10 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: DESENSIBILIZACIÓN (II)

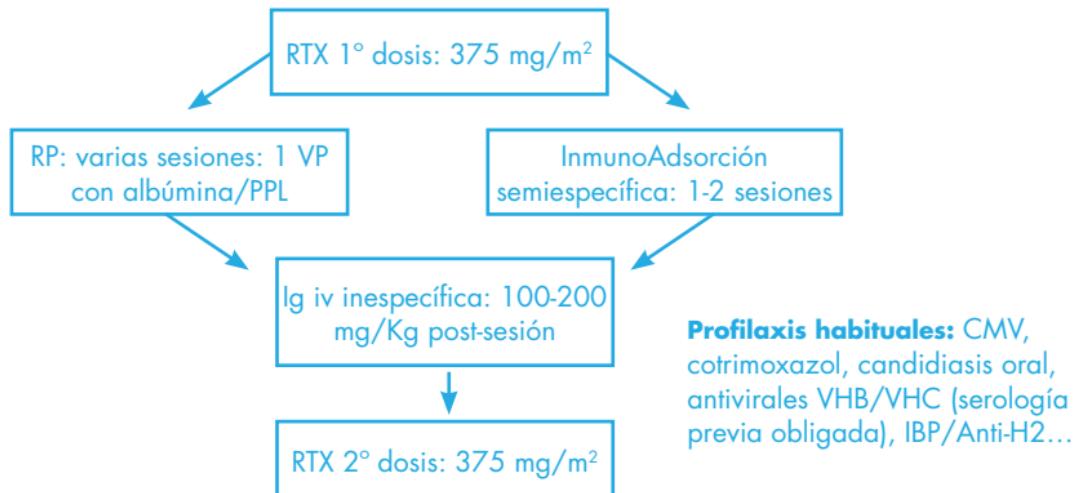
- En una serie de 26 pacientes altamente sensibilizados frente al donante, **Eculizumab** redujo de manera importante la tasa de ABMR activo (7.7%), reduciendo también la tasa de ABMR en los pacientes que desarrollaron altos niveles de DSA precoces posttrasplante.

(23, 24). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)

- Sobre **Bortezomib** en desensibilización los datos publicados o comunicados todavía son de nivel de calidad muy bajo, series con bajo número de casos o casos únicos, existiendo además con frecuencia datos contradictorios o no confirmados en la literatura o incluso comunicados pero no publicados.

(14, 25, 26). (NIVEL DE EVIDENCIA MUY BAJO)

11 - DIAGRAMA DE DESENSIBILIZACIÓN HLA



(Esquema: consenso de expertos)

12 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: INDUCCIÓN (III)

- Dos revisiones recientes mostraron que cinco ensayos clínicos aleatorizados han enfrentado a **ATG** (de caballo o de conejo) frente a placebo o antagonista del receptor de IL-2 (basiliximab o daclizumab) en inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico. De ellos 3 con ATG de conejo, uno frente a placebo y 2 frente a daclizumab. En todos ellos se demostró la reducción de incidencia de rechazo agudo, así como de la gravedad del mismo, en el grupo ATG. Con una mayor incidencia de infecciones en el grupo ATG, sin repercusión en la supervivencia del paciente. Estos estudios apoyan fuertemente el uso de inducción con ATG en los pacientes de alto riesgo inmunológico.

(14, 27). (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO)

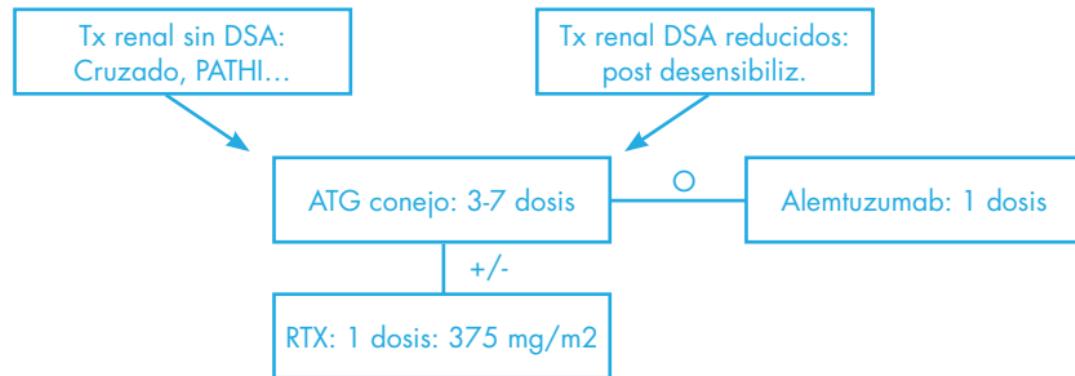
- En un ensayo clínico aleatorizado de 280 trasplantados renales de cualquier riesgo inmunológico, una dosis única de **Rituximab/placebo** en inducción no reducía la incidencia de Rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) del grupo RTX frente al placebo. Pero, cuando se dividía a los pacientes en alto riesgo inmunológico (retrasplante o PRA > 6%) y bajo riesgo inmunológico, los pacientes de alto riesgo inmunológico que no recibían RTX tenían un tasa de RACB muy superior a la de los pacientes de alto riesgo inmunológico que habían recibido RTX y los grupos de bajo riesgo inmunológico, hubieran recibido o no RTX (38.2% frente a 17,9%, 16.4% y 15.7%). Por otro lado, a 24 meses no aumentaba la incidencia de infecciones ni tumores, aunque sí la de neutropenia (24.3% frente a 2.2%). Todo ello apoya fuertemente el uso de Rituximab en pacientes con sensibilización HLA.

(14, 28, 29, 30). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)

12 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO PRECOZ: INDUCCIÓN (III)

- Cinco ensayos clínicos aleatorizados, 3 de ellos con pacientes de alto riesgo inmunológico y los otros 2 incluyendo pacientes de alto y bajo riesgo inmunológico, han enfrentado una dosis única de **Alemtuzumab** (de 15-30 mg) frente a un número variable de dosis y dosis total acumulada de ATG de conejo (3 a 7 dosis de 1-1.50 mg/Kg). Ninguno de ellos ha mostrado diferencias en tasa de RACB, pérdida de injerto, mortalidad de paciente ni infecciones.
(14, 25, 26, 27, 31). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO/MODERADO) (heterogeneidad de los estudios y dosis, inclusión de pacientes de bajo riesgo...).

13 - DIAGRAMA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES DE ALTO RIESGO INMUNOLÓGICO



ATG conejo:

Timoglobulina: 1.0-1.5 mg/Kg/d.

Grafalón: 2.0-5.0 (3.0-4.0) mg/Kg/d.

Alemtuzumab:

15-30 mg.
Con premedicación: Est, antihistamínico, paracetamol.

Profilaxis habituales: CMV, cotrimoxazol, candidiasis oral, antivirales VHB/VHC (serología previa obligada), IBP/Anti-H2...

IS: Tac+Micofenolato+Est desde inicio.

(Esquema: consenso de expertos)

14 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO TARDÍO

- La conversión en los primeros 6 meses postrasplante de un inhibidor de la calcineurina a un inhibidor m-TOR (sin inhibidor de la calcineurina) favorece la producción de DSA de novo y de ABMR activo. También lo favorecen estrategias de eliminación o minimización extrema del inhibidor de la calcineurina en general.

(14, 32). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)

- Sobre **Belatacept** hay datos contradictorios en relación a la producción de DSA y riesgo de ABMR activo.
(14). (NIVEL DE EVIDENCIA MUY BAJO)
- Antes de proceder a cambios de protocolo de inmunosupresión en todo trasplantado renal, en especial si es de alto riesgo inmunológico (sensibilización HLA o retrasplantes), es obligada la monitorización de anticuerpos anti-HLA (en especial DSA). Y en pacientes de muy alto riesgo inmunológico (sensibilización HLA a tasa elevada o DSA) es recomendable una biopsia del injerto previa.

(Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN MUY ALTO)

14 - PREVENCIÓN DEL ABMR ACTIVO TARDÍO

- Deben tenerse en cuenta, evitando si es posible o monitorizando estrechamente las interacciones con los inmunosupresores que pudieran llevar a una inmunosupresión infraterapéutica y riesgo de rechazo activo o formación de DSA (introducción de inductores potentes o suspensión de inhibidores potentes).

(Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN MUY ALTO)

- Podría resumirse en pacientes de alto riesgo inmunológico (sensibilización HLA o retrasplantantes) en: mantener un nivel de inmunosupresión elevado, basado en un inhibidor de la calcineurina y evitando estrategias de eliminación o minimización extrema del ICN.

(Consenso de expertos). (NIVEL DE RECOMENDACIÓN MODERADO)

15 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (I)

- **Inmunoadsorción (IA):** En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con solo 5 pacientes por rama, inmunoadsorción con proteína A (9-14sesiones), contra no hacerla y tratamiento convencional (que no incluía otros tipos de recambio plasmático), se obtuvo una fuerte evidencia a favor de la IA, pues la totalidad de pacientes del grupo IA (5 pacientes) recuperaron función renal, mientras que 4 de los 5 del grupo control permanecieron en diálisis.

(33, 34). (NIVEL DE EVIDENCIA ELEVADO)

- **Recambio plasmático (RP):** Dos revisiones recientes han mostrado que cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados con un número de pacientes no elevado han testado los RP como tratamiento único del ABMR activo. En solo uno de ellos se demostraba un beneficio claro de los mismos en recuperación de función renal. Sin embargo, algunos estudios observacionales sí encuentran beneficio.

(33, 35). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

15 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (I)

- Recambio plasmático e Ig iv:** En un metaanálisis publicado recientemente, que incluyó 2 estudios observacionales retrospectivos de cohortes que uno de ellos incluía tanto ABMR agudo como ABMR crónico, mostraba beneficio sobre la supervivencia del injerto en el agudo, pero no en el crónico. Otro estudio observacional retrospectivo mostró superioridad clara de la combinación RP+Ig iv frente a solo RP.

A pesar de este nivel de evidencia no elevado, múltiples publicaciones lo consideran el tratamiento estándar del ABMR activo (standard of care) y lo utilizan de grupo control comparador de otros tratamientos, dado su uso generalizado.

(14, 33, 36). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

16 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (II)

- **Rituximab:** El ensayo clínico aleatorizado doble ciego RITUX-ERAH, que incluyó 40 pacientes, comparó rituximab añadido al tratamiento estándar con el tratamiento estándar y no demostró beneficio adicional del grupo que llevaba RTX añadido. El número de pacientes era bajo y el tiempo de seguimiento solo de 1 año. Ambas ramas con un protocolo de plasmaféresis+lg iv tenían un 95% de supervivencia del injerto.

(33, 37, 38, 39). (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO)

- Estudios retrospectivos de cohortes anteriores, con muchas limitaciones metodológicas, sí que mostraron beneficio claro en supervivencia del injerto de la adición de RTX a una pauta estándar con plasmaféresis e Ig iv.

(30, 33, 35, 39). (NIVEL DE EVIDENCIA MUY BAJO)

- Estudios piloto con muy bajo número de pacientes han mostrado beneficio claro en supervivencia del injerto de la adición de RTX a una pauta estándar con plasmaféresis e Ig iv.

(30, 33, 35, 39). (NIVEL DE EVIDENCIA MUY BAJO)

17 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (III)

- **Bortezomib:** En un ensayo clínico aleatorizado publicado con 29 pacientes y 3 ramas (bortezomib+ATG+plasmaféresis, RTX+ATG+plasmaféresis, ATG+plasmaféresis) no hubo diferencia en supervivencia del injerto a 3 años.

Otro estudio observacional con 51 pacientes y 56 episodios de ABMR activo y un seguimiento prolongado sí que mostró beneficio tanto en reversión del ABMR activo como histológica y en reducción de niveles de DSA.

(33, 35, 45). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

17 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (III)

- Inhibidores del complemento:** Hay un estudio aleatorizado de **inhibición de C1** en ABMR activo con 18 pacientes, enfrentando el inhibidor C1 a placebo y en las 2 ramas tratamiento estándar con plasmaféresis e Ig iv, sin diferencias en supervivencia del injerto en el día 20, aunque menor glomerulopatía del trasplante a los 6 meses (0/7 frente a 3/7). Y publicaciones observacionales aisladas, algunas sin grupo control.

No hay estudios aleatorizados de **eculizumab** en tratamiento de ABMR activo (sí en ABMR crónico).

Hay varios estudios observacionales, con un número bajo de pacientes publicados con **eculizumab** en ABMR activo, la mayoría en rescate en relación al tratamiento convencional.

En general muestran tendencia a cierto beneficio en estos casos en que ha fallado todo el tratamiento convencional. Una observación interesante de uno de ellos es que la combinación de esplenectomía con eculizumab tenía una eficacia total en el rescate, aunque la eficacia de cada uno por separado era muy discreta.

(33, 35, 40, 41, 42, 43, 44). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

18 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (IV)

- Publicaciones observacionales puntuales con **otros regímenes**, en general añadidos al tratamiento estándar:

Ciclofosfamida: estudio piloto con 13 pacientes, sólo mostró aparente buena tolerancia.

(46). (NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO)

- El tratamiento actual del ABMR activo puede resumirse en:** esteroides+plasmaféresis+Ig iv±rituximab. (+ATG conejo solo si signos de rechazo celular grave: vascular...)(ver protocolo).

(14, 33, 47, Consenso de expertos). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

19 - TRATAMIENTO DEL RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS: PROTOCOLO RECOMENDADO

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Pulsos 6-MP (250-500 mg)	X	X	X											
RP+IVIG (100-200 mg/kg)		X		X		X		X		X		X		X
RTX (375 mg/m ²)	X													X
ATG (1-1.5 mg/kg) si v ≥1	X		X	X		X								

Pulsos 6-MP. Metilprednisolona intravenosa.

RP. Recambio plasmático. Se puede realizar mediante plasmaférésis convencional o mediante plasmaseparación.

Se puede sustituir por inmunoadsorción para IgG inespecífica.

IVIG. Inmunoglobulina intravenosa polyclonal.

RTX. Rituximab.

ATG. Globulina antimocítica.

V1. Presencia de endotelialitis en la biopsia renal.

(Esquema: consenso de expertos). IS: Tac (banda alta)+Micofenolato+Esteroides.

Profilaxis habituales: CMV, cotrimoxazol, candidiasis oral, antivirales VHB/VHC (serología previa obligada), IPB/Anti-H2...

Si no eficaz: Ttos. alter nativos: Bortezomib, Eculizumab, Tocilizu...

20 - TRATAMIENTO DEL ABMR ACTIVO (V)

- Un grupo ha desarrollado y validado un **índice pronóstico** para predecir la supervivencia del injerto después de un episodio de ABMR activo. Incluye la TFG en el momento del diagnóstico de ABMR agudo, así como los índices de fibrosis intersticial y atrofia tubular en la biopsia en el momento del diagnóstico de ABMR agudo, además el cambio relativo de TFG después del tratamiento, el cambio en capilaritis peritubular antes y después del tratamiento y el cambio en MFI de los DSA antes y después del tratamiento. Podría utilizarse para comprobar de manera precisa la eficacia de diferentes tratamientos en ensayos clínicos. O tomar decisiones clínicas con una base más precisa. Permite clasificar a los pacientes en 3 grupos: de alto riesgo (supervivencia del injerto a 6 años 6%, índice > 6.76), riesgo medio (supervivencia del injerto a 6 años 44.9%, índice 5.96-6.76), bajo riesgo (supervivencia del injerto a 6 años 84.4%, índice < 5.96).

(48). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Butler CL, Valenzuela NM, Thomas KA, Reed EF. Not all antibodies are created equal: factors that influence antibody mediated rejection. *J of Imm Res* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7903471>.
2. Arias-Cabralles C, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Gimeno J, Sánchez-Guerri I, Bermejo S et al. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. *Nefrologia* 2016;36(6):660–666.
3. Dörje C, Midtvedt K, Holdaas H et al. Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013;96: 79-84.
4. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin JASN* 2011; 6: 922–936.
5. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant* 2014; 28: 494–507.
6. El Ters M, Grande JP, Keddis MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *AJT* 2013; 13: 2334–2341.
7. Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, Freitas DG, Hidalgo L et al. A new diagnostic algorithm for antibody mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *AJT* 2012; 12: 1168–1179.
8. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *AJT*. 2018; 18:293–307.
9. Salvadori M, Tsalouchos A. Biomarkers in renal transplantation: an updated review. *World J Transplant* 2017; 7(3):161-178.

10. Mosquera Reboredo JM, Vázquez Martul E. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrologia* 2011;31(4):382-91.
11. Halloran PF , Famulski KS, Chang J. A probabilistic approach to histologic diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies. *AJT* 2017; 17: 129–139.
12. Gwinner W, Metzger J, Husi H, Marx D. Proteomics for rejection diagnosis in renal transplant patients: Where are we now?. *World J Transplant* 2016; 6(1): 28-41.
13. Crespo E, Roedder S, Sigdel T et al. Molecular and functional noninvasive immune monitoring in the ESCAPE study for prediction of subclinical renal allograft rejection. *Transplantation* 2017; 101(6): 1400-1409.
14. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *AJT* 2014; 14: 255–271.
15. Akalin E. A new treatment option for highly sensitized patients awaiting kidney transplantation. *AJKD*. 2018; 71:458-60.
16. Orandi BJ, Luo X, Massie AB et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *NEJM*. 2016; 374:940-50.
17. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Show O et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31595-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31595-1).
18. Tedla FM, Roche-Recinos A, Brar A. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015; 20(6):630-7.
19. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Brit Med Bull* 2015; 114:113–125.

20. Montgomery RA, Phil D. Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. NEJM 2011;365:318-26.
21. Rostaing L, Congy N, Aarnink A, Maggioni S, Allal A, Sallusto F et al. Efficacy of immunoabsorption to reduce donor-specific alloantibodies in kidney-transplant candidates. Exp Clin Transplant. 2015; Suppl 1:201-6.
22. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. JASN 2004; 15: 3256-3262.
23. Jordan SC, Lorant T, Choi J et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. NEJM. 2017; 377:442-53.
24. Stegall MD, Diwana T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Deana PG et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. AJT 2011; 11: 2405-2413.
25. Cheol Jeong J, Jambaldorj E, Yong Kwon H et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. Medicine 2016; 95 (5), 1-10.
26. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ et al. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. AJT 2015; 15: 1293-1302.
27. Buttigieg J, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Induction immunosuppression in high-risk kidney transplant recipients. Exp and Clin Transplant 2016; 4: 367-376.
28. Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. AJT 2013; 13: 3142-3154.
29. Van den Hoogen MWF, Kamburova EG, Baas MC et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. AJT 2015; 15: 407-416.

30. Zhao YG, Shi BY, Qian YY, Bai HW, Xiao L, He XY. Clinical efficacy of rituximab for acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(6):1225-30.
31. Zheng J, Song W. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2017; 96:28.
32. Liefeldt L, Brakemeiera S, Glander P et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *AJT* 2012; 12: 1192–1198.
33. Wan SS, Ying TD, Wyburn K et al. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2018;102: 557–568.
34. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: A randomized controlled trial. *AJT* 2007; 7: 117–121.
35. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-mediated rejection: a review. *Ochsner Journal* 2017; 17:46–55.
36. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in the treatment and prevention of antibody mediated rejection. *Transplantations medizin* 2010; 22: 277.
37. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus highdose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *AJT* 2009; 9: 1099–1107.
38. Sautenet B, Blancho G, Büchler M et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation* 2016;100: 391–399.
39. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediatedrenal transplant rejection. *.Transplant Rev (Orlando)*. 2017; 31(2):87-95.

40. Viglietti D, Gosset C, Loupy A et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *AJT* 2016; 16: 1596–1603.
41. Tran D, Boucher A, Collette S et al. Eculizumab for the treatment of severe antibody-mediated rejection: a case report and review of the literature. *Transplantation* 2016; 2016 (Art ID 9874261), 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9874261>.
42. Burbach M, Suberbielle C, Brochériou I et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation* 2014;98: 1056-1059.
43. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L et al. Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *AJT* 2016; 16: 3468–3478.
44. Eskandary F, Wahrmann M, Mühlbacher J, Böhmig GA. Complement inhibition as potential new therapy for antibody-mediated rejection. *Transplant Interl* 2016; 29: 392–402.
45. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Girnita A, Walsh RC et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *AJT* 2015; 15: 101–118.
46. Waiser J, Duerr M, Budde K et al. Treatment of acute antibody-mediated renal allograft rejection with cyclophosphamide. *Transplantation* 2017;101: 2545–2552.
47. Schinstock C, Stegall MD. Acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: current clinical management. *Curr Transplant Rep.* 2014; 1(2): 78–85.
48. Viglietti D, Loupy A, Aubert O et al. Dynamic prognostic score to predict kidney allograft survival in patients with antibody-mediated rejection. *JASN*. 2017; 29:1-14.



GRUPO 3

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO
HUMORAL CRÓNICO

Organizado por:



Con la Colaboración de:





GRUPO 3

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO HUMORAL CRÓNICO

POR TAVOZ: DRA. JOANA SELLARÉS ROIG

- ▶ Juan José Amenábar
- ▶ Natividad Calvo
- ▶ Laura Cañas
- ▶ Verónica López
- ▶ Domingo Marrero
- ▶ Elena Monfá
- ▶ Roberto Galleg

- ▶ Emilio Rodrigo
- ▶ Alberto Rodríguez
- ▶ M. Luisa Rodríguez
- ▶ Paloma Flores
- ▶ Carmen Sánchez
- ▶ Beatriz Sánchez
- ▶ Sheila Cabello

Organizado por:



Con la Colaboración de:



INTRODUCCIÓN

- Presentación clínica en forma de disfunción subaguda y/o proteinuria.
- Aparición tardía, generalmente más allá del año del trasplante.
- Mal pronóstico; diagnóstico tardío y mala respuesta al tratamiento.
- Causa frecuente de pérdida del injerto.
- DSA de novo, generalmente clase II.
- Asociado a no adherencia al tratamiento inmunosupresor.
- No existe un tratamiento específico.

Weibe C et al. AJT 2015;15:2921-30

Sellarès J et al. AJT 2012

Einecke G et al. AJT 2009

Hidalgo L et al. AJT 2011

Haas M et al. Kidey Int 2017

EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ABMR CRÓNICO

Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection

H. E. FEUCHT*, E. FELBER, M. J. GOKELI, G. HILLERBRAND, U. NATTERMANN,
C. BROCKMEYER, E. HELD*, G. RIETHMÜLLER*, W. LAND* & E. ALBERT**
*Medizinische Klinik I, Innere Medizin, [División] I. Pathología, [Subsección] Altg. Medizinische Klinik I, **Pathologische
Transplantationschirurgie, Klinikum Großhadern, and **Medizinische Klinikopathologie, University of Munich, Germany

1991 – Asociación depósito C4d con rechazo agudo humoral

Capillary Deposition of Complement Split Product C4d in Renal Allografts is Associated with Basement Membrane Injury in Peritubular and Glomerular Capillaries: A Contribution of Humoral Immunity to Chronic Allograft Rejection

HEINZ BEGEL, * GEORG A. BÖHMIG, * ANTRIE HABICHT,
DANIELA GOLLOWITZER, * MARTIN SCHILLINGER,
*Kinder- und Jugendärzte und Kinder- und Jugendärzte für Nierentransplantationen

Chronic Humoral Rejection: Identification of Antibody-Mediated Chronic Renal Allograft Rejection by C4d Deposits in Peritubular Capillaries

SHAMILA MAURYEDU,^{1,2} PATRICIA DELLA PELLE,¹ SUSAN SAIDMAN,¹
A. BERNARD COLLINS,^{1,2} MANUEL PASCUAL,³ NINA E. TOLKOFF-RUBIN,³
WINFRED W. WILLIAMS,³ A. BENEDICT COIMBRA,¹
EVELINE E. SCHNEIDERBERGER,¹ and ROBERT B. D'AGOSTINO,¹
¹Massachusetts General Hospital, [Division] Nephrology and Transplantation Unit,
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

2001 – Asociación depósito C4d con rechazo crónico

2002 – Asociación depósito C4d con ptc y glomerulopatía del trasplante

2005 – Eliminación CAN y establecimiento criterios dx ABMR crónico

American Journal of Transplantation 2014; 14: 272-282
Wiley Periodicals Inc.

Meeting Report

Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation and the American Society of Nephrology

2013 – ABMR C4d negativo

American Journal of Transplantation 2007; 7: 610-620
Wiley Periodicals Inc.

Meeting Report

Journal compilation © 2007 The American Society of Transplantation and the American Society of Nephrology
doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.tb00042.x

EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ABMRC

- 1 - Criterio histológico.
- 2 - Criterio inmunohistológico.
- 3 - Criterio serológico.

CAMBIOS RELEVANTES EN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL ABMR : BANFF 2013

- **No se requiere el depósito de C4d en capilares peritubulares** para el diagnóstico de ABMR. Se reemplaza por evidencia adicional de la interacción anticuerpo-endotelio (histológica, molecular).
 - » **HISTOLÓGICA:** **inflamación microvascular moderada (g+ ptc ≥ 2)**. Se Establece este umbral en la inflamación microvascular para limitar el diagnóstico de falsos positivos y porque se asocia al desarrollo de glomerulopatía en pacientes con DSA.
 - » **MOLECULAR:** Se introduce por primera vez el **concepto de ABMR molecular** (requiriendo demostrar la activación de genes indicativos de daño endotelial en caso de ABMR C4d negativo y sin inflamación en la microcirculación). **ENDATS**.
- **Descenso umbral tinción C4d en ptc :** C4d2 (focal) o C4d3 (difuso) por IF en secciones congeladas, o C4d> 0 por IHC en secciones de parafina).
- **Inclusión de arteritis de la íntima (v1,v2)** como criterio diagnóstico del rechazo humoral activo, que además se asocia a peor pronóstico (generalmente rechazo mixto, es raro en ABMR solo)
- La presencia de **glomerulopatía del trasplante precoz observada en ME (cg1a o cg1b)**.
Se añade como criterio diagnóstico histológico en el ABMR crónico.

Haas M et al. AJT 2014 Feb;14(2) 272-283

Loupy A et al. NEJM 2013; 369:1215-1226

Haas M et al. AJT 2016 May;16(5):1352-7

Sis B et al. AJT 2009; 9: 2312-2323.

Haas M et al. AJT 2011; 11: 2123-2131

Wavamuno et al. AJT 2007; 7:2757-68

ESTUDIOS QUE VALIDAN LA CLASIFICACIÓN BANFF 2013

- **De Serres et al:** Evalúa evolución clínica (pérdida injerto o duplicación creat) utilizando Banff 2007 VS. Banff 2013 centrado en la inflamación en la microcirculación, depósito C4d y activación endotelial.
 - » N=123; 18% cumplían criterios de daño mediado por anticuerpos Banff 2007 VS. 36% según Banff 2013.
 - » Asociación en cuanto a la supervivencia del injerto/evolución clínica con criterios 2013 ($p=.001$), pero no con Banff 2007.
 - » El nuevo criterio con el umbral mas bajo de C4d positivo muestra una fuerte asociación con los end-points, mientras que el criterio g+ptc no fue predictor.
- **Gupta et al:** Aproximación molecular (PBTs1) para validar el umbral de $(g+ptc) \geq 2$; N = 356
 - » $g+ptc \leq 1$ No asociación con PBTs1 asociados a ABMR.
 - » $g+ptc \geq 2$ Asociación con PBTs1 asociados a ABMR.
- **Gimeno et al:** Comparar cambios Banff 2013 (vs. 2007) en relación al diagnóstico ABMR crónico.
 - » N = 73 –Dx ABMR 40% Banff 2007 Vs. 74% Banff 2013 ($p=.006$).
 - » Diagnóstico más preciso, menos casos de "ABMR sospechoso".

1 Pathogenesis Based Transcripts sets

Gupta A et al. Kidney Int 2016;8:217-25
De Serres et al. AJT 2016 May; 16(5):1516-25
Gimeno et al. NDT 2016 Nov;31(11):1938-46

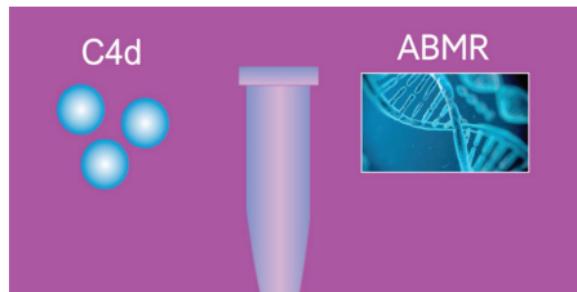
MEETING REPORT

MEETING REPORT

AJT

The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials

M. Haas¹ | A. Loupy² | C. Lefaucheur³ | C. Roufosse⁴ | D. Glotz³ | D. Seron⁵ |
B. J. Nankivell⁶ | P. F. Halloran⁷ | R. B. Colvin⁸ | Enver Akalin⁹ | N. Alachkar¹⁰ |
S. Bagnasco¹¹ | Y. Bouatou¹² | J. U. Becker¹³ | L. D. Cornell¹⁴ | J. P. Duong van
Huynh² | I. W. Gibson¹⁵ | Edward S. Kraus¹⁶ | R. B. Mannion¹⁷ | M. Naesens¹⁸ |
V. Nickeleit¹⁹ | P. Nickerson²⁰ | D. L. Segev²¹ | H. K. Singh¹⁹ | M. Stegall²² |
P. Randhawa²³ | L. Racusen¹¹ | K. Solez²⁴ | M. Mengel²⁴



1- Asociación entre el TCMR1 e i-IFTA2 : Rechazo celular crónico activo.

2- Rechazo humoral: Progreso en el diagnóstico molecular y alternativas al criterio de presencia de DSA3 para el diagnóstico.

¹ Rechazo mediado por células T

² Inflamación en áreas de fibrosis y atrofia

³ Anticuerpos HLA donante específicos

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS BANFF 2017

1. Evidencia histológica de daño crónico

- Cg>0 (si no TMA o GN) incluyendo cg1a (EM).
- Severa multilaminación membrana basal capilar peritubular.
- Nueva aparición fibrosis intimal arterial (excluyendo otras causas).

2. Evidencia actual/reciente de interacción anticuerpo – endotelio, incluyendo :

- C4d positivo en ptc.
- g+ ptc ≥ 2 (si no GN) – Si TCMR1 se necesita al menos g ≥ 1 .
- Aumento de expresión de genes/classificadores asociados a ABMR en tejido renal, basados en estudios correctamente validados.

3. Evidencia serológica de anticuerpos donante específicos (anti-HLA o dirigidos a otros antígenos):

- La presencia de C4d positivo en ptc o de ABMR2 molecular (descrito en el criterio 2) pueden substituir la necesidad de tener anticuerpos donante- específicos para el diagnóstico.

No obstante, en general, y siempre que se cumplan los criterios 1 y 2, se recomienda analizar la presencia de anticuerpos donante específicos HLA, y en aquellos casos en que sean negativos, se recomienda buscar anticuerpos no-HLA.

¹ Rechazo mediado por células T

² Rechazo mediado por anticuerpos

Haas M et al. AJT 2018 Feb;18(2) 293-307

* Eliminación de la categoría "ABMR sospechoso"

ALTERNATIVAS AL CRITERIO DE PRESENCIA DE DSA PARA EL DIAGNÓSTICO ABMR

- Útil en casos con lesiones ABMR crónico con g+ptc ≥ 2 o C4d positivo CON DSA NEGATIVO.
- Altamente recomendado analizar presencia anticuerpos no-HLA.
- **1) Depósito de C4d ptc =** baja sensibilidad para diagnóstico ABMR, pero altamente específico de presencia de anticuerpos donante específicos cuando es positivo.

Mauiyyedi et al. JASN 2002;13:779-87
Bohning GA et al. JASN 2002;13:1091-97
Nlckeleit et al. JASN 2002 2002;74:711-17

- **2) Marcadores moleculares =** Progresión significativa respecto al 2013 en donde solamente se contemplaban los ENDATs. Existen combinaciones de genes / clasificadores moleculares con mejor especificidad para el diagnóstico ABMR.

Hidalgo L et al. AJT 2010;10:1812-22
Sellarés J et al. AJT 2013;13:971-83
Halloran PF et al. AJT 2017;17:1754-69
Adam BA et al. AJT 2017;17:2841-50
Loupy A et al. JASN 2014;14:2267-77

ALTERNATIVAS AL CRITERIO DE PRESENCIA DE DSA PARA EL DIAGNÓSTICO ABMR

- REFERENCIAS PARA LISTADO DE GENES**

ABMR-Adam ^a	Multiplexed color-coded probe-based gene expression assessment for clinical molecular diagnostics in formalin-fixed paraffin-embedded human renal allograft tissue. Adam B, Afzali B, Dominy KM, Chapman E, Gill R, Hidalgo LG, Roufosse C, Sis B, Mengel M. Clin Transplant. 2016 Mar;30(3):295-305.
ABMR-Halloran	Molecular diagnosis of antibody-mediated rejection in human kidney transplants. Sellarés J, Reeve J, Loupy A, Mengel M, Sis B, Skene A, de Freitas DG, Kreepala C, Hidalgo LG, Famulski KS, Halloran PF. Am J Transplant. 2013 Apr;13(4):971-83.
ABMR-Venner	The molecular landscape of antibody-mediated kidney transplant rejection: evidence for NK involvement through CD16a Fc receptors. Venner JM, Hidalgo LG, Famulski KS, Chang J, Halloran PF. Am J Transplant. 2015 May;15(5):1336-48.
ABMR-Roufosse	Use of quantitative real time polymerase chain reaction to assess gene transcripts associated with antibody-mediated rejection of kidney transplants. Dominy KM, Roufosse C, de Kort H, Willicombe M, Brookes P, Behmoaras JV, Petretto EG, Galliford J, Choi P, Taube D, Cook HT, Mclean AG. Transplantation. 2015 Sep;99(9):1981-8.
DSAST-Halloran (donor-specific antibody-associated transcripts)	NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, Chang J, Halloran PF. Am J Transplant. 2010 Aug;10(8):1812-22.
C5-Inh Responds-Lefaucheur/Loupy (complement component 5 inhibition treatment response-associated transcripts)	Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: allograft gene expression profiling and response to treatment. J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 17. Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG, Ratner LE, Bagnasco SM, Batal I, Aubert O, Orandi BJ, Oppenheimer F, Bestard O, Rigotti P, Reisaeter AV, Kamar N, Lebranchu Y, Duong Van Huyen JP, Bruneval P, Glotz D, Legendre C, Empana JP, Jouven X, Segev DL, Montgomery RA, Zeevi A, Halloran PF, Loupy A. J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 17.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN EL ABMR CRÓNICO

- TG (cg> 0), sin o con leve inflamación en la microcirculación (g + ptc ≤1) , C4d negativo, DSA positivo.
- TG (cg> 0), sin o con leve inflamación en la microcirculación (g + ptc ≤1) , C4d negativo, DSA negativo.
- TG (cg> 0), con inflamación en la microcirculación (g + ptc ≥2) , C4d negativo, DSA negativo.

cg	g+ptc	C4d en ptc	DSA
cg > 0	≤1	negativo	positivo
cg > 0	≤1	negativo	negativo
cg > 0	≥2	negativo	negativo

Haas M et al. AJT 2018 Feb;18(2) 293-307

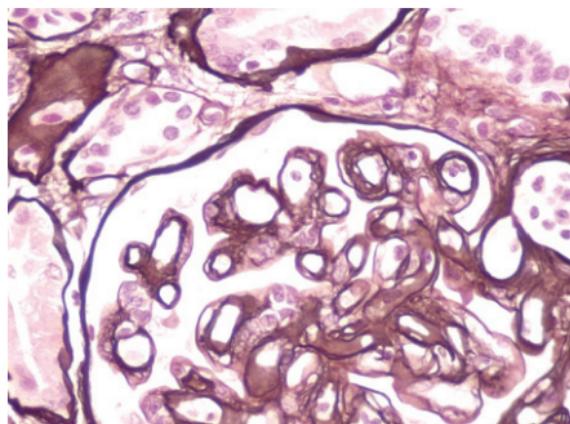
RECOMENDACIONES

- Criterios de Banff 2017 para el diagnóstico de ABMR crónico.
 - » **1.** Presencia de daño histológico compatible.
 - » **2.** Evidencia de reciente interacción del anticuerpo con el endotelio vascular.
 - » **3.** Presencia de anticuerpos DSA (no es obligatorio, criterio que se puede sustituir por depósito C4d en ptc o ABMR molecular).

SIEMPRE se recomienda determinación de DSA, aún cumpliendo los criterios uno y dos, no solo con fines diagnósticos, sino para estratificar el riesgo del paciente, así como evaluar la respuesta a un posible tratamiento y poder hacer una monitorización del paciente (B).

TRATAMIENTOS DESCritos ABMR CRÓNICO

- **Rituximab**
 - » Monoterapia.
 - » + IVIG.
 - » + IVIG+ PF.
 - » ...
- **Bortezomib**
 - » Combinación.
 - » Monoterapia.
- **Bloqueadores complemento**
 - » Eculizumab.
 - » C1 inhibidor.
 - » Anti C1s.
- **Bloqueo IL6 / IL6-R**
 - » Tocilizumab.
 - » Clazakizumab.



RITUXIMAB

ESTUDIOS ABMRC RITUXIMAB

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Período estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
									Funció n injerto/DSA	
Ensayo clínico controlado randomizado										
Moreso et al.(2018)	6 centros esp. (2012–2015)	Biopsia ABMRc cg>0 Banff 2013	11	12	IVIG + RTX VS. Placebo	12 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA	No diferencias
Estudios de cohorte retrospectivos										
Piliero G. et al. (2018)	Unicéntrico. H Clinic Bcn (2006–2015)	Biopsia ABMRc cg>0 y ptc+g>1	23	39	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	27 meses 4/23 =tratamiento 0/39= no tratamiento	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA	Más infecciones grupo trat (OR ~ 4.22; P = .012)
Mella A. et al. (2018)	Unicéntrico. Italia (2011–2014)	ABMRc Banff 2015	9	12	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA. Menos infl. Microcirculación grup trat	Más infecciones grupo trat (p=.03)
Parajuli et al. (2017)	Unicéntrico. USA (2013–2016)	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	40	38	G1: 6MP + Igiv + RTX G2: 6MP + Igiv	12 meses	NR	Mejor G1 (RTX) (32% vs. 15% p=.02)	G1,G2= ↓ DSA, mejoría t,MV 6 weeks postTx. No diferencias GFR	No diferencias
Redfield et al. (2016)	Unicéntrico. USA (2006–2012)	ABMRc Banff 2013	37	86	RTX + var. VS. No var	24 meses	NR	No diferencias con RTX, 6MP+IVIG mejor SV Vs. no trat. (p=.03)	NR	NR
Bachelet et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2002–2009)	ABMRc Banff 2013	21	10	IVIG + RTX VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias	Más ef. Adversos grupo trat (p=.03)
Chung BH. et al. (2014)	Unicéntrico. Seul (2001–2013)	ABMRc Banff 2005	25	29	IVIG + RTX + 6MP VS. 6MP	3 años	NR	Mejor grupo trat al año y a los 3 años (p=.03)	Mejor GFR a los 6 meses. Posteriormente se pierde efecto	1 Herpes Zoster grupo trat.
Anwar et al. (2014)	Unicéntrico. USA *Abstract WTC 2014	ABMRc	30	9	RTX VS. Estándar (No definido)	10 años	NR	Peor RTX (22% Vs. 70% p=.001) **Sego+ G. Ritux peor GFR,prot,histó más severa	NR	NR
Gouti-Therki et al. (2013)	Unicéntrico. Francia *Abstract ATC 2013	ABMRc	8	14	IVIG + RTX + PF VS. 6MP	12 meses	No diferencias	No diferencias	Peor GFR grup RTX (p=.04)	NR
Chaparro et al. (2013)	Unicéntrico. Argentina *Abstract Int Pediatr Tx	ABMRc pediátrico	8	24	RTX + IVIG VS. IVIG	5 años	NR	NR	No diferencias	NR
Smith RN. et al. (2012)	Unicéntrico. USA (1997–2007)	ABMRc Banff 2003	14	17	RTX +/- 6MP, PF,IVIG, ATG VS. No RTX (otros o nada)	3 años	NR	No diferencias (subgrupo respondedor RTX)	No estadística	No diferencias

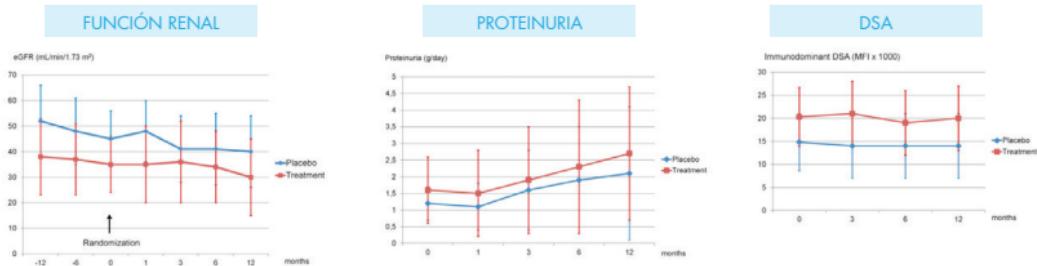
ESTUDIOS ABMRc RITUXIMAB

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente		Resultados	
									Funció n injerto/DSA	Efectos adversos
Ensayo clínico controlado randomizado										
Moreso et al. (2018)	6 centros esp. (2012–2015)	Biopsia ABMRc cg>0 Banff 2013	11	12	IVIG + RTX VS. Placebo	12 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA	No diferencias
Estudios de cohorte retrospectivos										
Píñeiro G. et al. (2018)	Unicéntrico. H Clinic Bcn (2006–2018)	Biopsia ABMRc cg>0 y ptc+g>1	23	39	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	27 meses	4/23 tratamiento 0/39= no tratamiento	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA	Más infecciones grupo trat (OR = 4.22; P = .012)
Mella A. et al. (2018)	Unicéntrico. Italia (2011–2014)	ABMRc Banff 2015	9	12	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA. Menos infl.	Más infecciones grupo trat (p=.03)
Parajuli et al. (2017)	Unicéntrico. USA (2013–2016)	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	40	38	G1: 6MP + Igiv + RTX G2: 6MP + Igiv	12 meses	NR	Mejor G1 (RTX) (32% vs. 15% pr.02)	G1,G2→ DSA, mejoría I,L,MVI 6 weeks postTx. No diferencias GFR	No diferencias
Redfield et al. (2016)	Unicéntrico. USA (2006–2012)	ABMRc Banff 2013	37	86	RTX + var. VS. No var	24 meses	NR	No diferencias con RTX. 6MP+IVIG mejor SV Vs. no trat. (p=.03)	NR	NR
Bachelet et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2002–2009)	ABMRc Banff 2013	21	10	IVIG + RTX VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias	Más ef. Adversos grupo trat (p=.03)
Chung BH. et al. (2014)	Unicéntrico. Seul (2001–2013)	ABMRc Banff 2005	25	29	IVIG + RTX + 6MP VS. 6MP	3 años	NR	Mejor grupo trat al año y a los 3 años (p=.03)	Mejor GFR a los 6 meses. Posteriormente se pierde efecto	1 Herpes Zoster grupo trat.
Anwar et al. (2014)	Unicéntrico. USA *Abstract WTC 2014	ABMRc	30	9	RTX VS. Estándar (No definido)	10 años	NR	Peor RTX (22% Vs. 70% p=.001) ***Sego+ G. Ritux peor GFR,prot,hist más severa	NR	NR
Gouti-Therki et al. (2013)	Unicéntrico. Francia *Abstract ATC 2013	ABMRc	8	14	IVIG + RTX + PF VS. 6MP	12 meses	No diferencias	No diferencias	Peor GFR grup RTX (p=.04)	NR
Chaparro et al. (2013)	Unicéntrico. Argentina *Abstract Int Pediatr Tx	ABMRc pediátrico	8	24	RTX + IVIG VS. IVIG	5 años	NR	NR	No diferencias	NR
Smith RN. et al. (2012)	Unicéntrico. USA (1997–2007)	ABMRc Banff 2003	14	17	RTX +/- 6MP, PF,IVIG, ATG VS. No RTX (otros o nada)	3 años	NR	No diferencias (subgrupo respondedor RTX)	No estadística	No diferencias

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Período estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
Series de casos										
Müller et al. (2018)	Unicéntrico. Suiza (2007–2012)	ABMRc Banff 2013	12		RTX + Prednisona	12 meses	NR	SV 1, 2 y 3 años: 83.7%, 69.8% y 60.5%, peor px alta prot al dx.	No diferencias: GFR, prot. ↓DSA<2000, 7/12 Mejoría inflam microcirculación. No diferencias lesiones crónicas	NR
Ban et al. (2017)	Unicéntrico. Seul (2010–2015)	Biopsia ABMRc (DSA pos 37%)	45		IVIG + RTX	3 años	NR	SV 1, 2 y 3 años: 83.7%, 69.8% y 60.5%, peor px alta prot al dx.	estabilización GFR tras tratamiento	17 episodios de infección en 13 pacientes: 10 por bacterias, 5 virus y 2 fúngicas. 1 fallecido por pneumocystis j.
Mulley et al. (2017)	Unicéntrico. Australia (2007–2010)	Biopsia ABMRc 2005 (DSA pos, persistente ptc, IFTA<3, no response bolus 6MP, IVIG, tac, mmpf)	24		IVIG + RTX	5 años	95.8%	11/24 pérdidas (mediana SV 82m)	Predictor pérdida injerto : prot y GFR. NO DSA . Macrófag en gloms	3 infecciones graves y dos neoplasias
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28		G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización IS (10)	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar supervivencia; excepto grupo G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2=persistencia. G2 mejor GFR	NR
An GH. et al (2014)	Unicéntrico. Seul (2009–2012)	ABMRc Banff 2005	18		IVIG + RTX	12 meses	NR	39% pérdida injerto	6 Resp, 12 no Resp (menor caída GFR en resp comparando con 6m bef trat)	Sin efectos adversos
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23		PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX; 11 (49%) bortezomib. Si TCMR + 6MP (12%) o ATG (2)	24 meses	NR		Mejoría GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría hasta 57% (13) descenso DSA	5/23 (22%) complicaciones infecciosas importantes en los 6 meses post
Kahwaji et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	33		No trat =3 (9%) IVIG n=1 (3%) Bolos 6MP n=6 (18%) 6MP + IVIG + RTX n=23 (70%)		NR	No diferencias. Subgrupo RTX cg>0+ptc>4 con estabilización creat (p<.05)	NR	
Billing H et al. (2012)	Unicéntrico. USA. Prospectivo (2008)	Población pediátrica	20		RTX + IVIG	24 meses	NR	4 pérdidas injerto	70% rta al tx (mejoría GFR 30%) Pac sin TG rta Tx 100%. Pac con TG rta Tx 45%	NR
Hong Ya et al. (2012)	Unicéntrico. Korea (2010)	Biopsia ABMRc C4d pos. Cg>0 2 pacientes	6		RTX + IVIG		NR	NR	N=3 estabilización prot i GFR, N=3 deterioro	NR
Fehr et al. (2009)	Unicéntrico. USA (2008)	ABMRc (estadios Colvin)	4		RTX + IVIG	12 meses	NA	NA	Mejoría función en los 4 tras 6m. Descenso MFI en 2/4	1 toxicidad pulmonar

ENSAJO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO

- Pacientes con ABMR crónico ($cg>0$) randomizados a recibir **IVIG + RTX vs. Placebo**.
Seguimiento 1 año.
 - » EXCLUSIÓN: casos IFTA3, GFR < 20 ml/min.
 - » **Sin diferencias en cuanto a:** función del injerto, proteinuria, MFI DSA inmunodominante, lesiones bx al año, efectos adversos.
 - » Limitaciones : baja potencia estadística (N pequeña, 12 vs. 13).



CONCLUSIÓN: IVIG+RTX NO es útil en pacientes con ABMR crónico y glomerulopatía del trasplante.

Moreso et al. Am J Transplant. 2018 Apr;18(4):927-935

ESTUDIOS DE COHORTES RETROSPECTIVOS

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
Estudios de cohorte retrospectivos										
Pineiro G. et al. (2018)	Unicéntrico. H. Clinic Bcn (2006–2015)	Biopsia ABMRc cg>0 y ptc+g>1	23	39	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	27 meses 4/23 =tratamiento 0/39= no tratamiento	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot., DSA	Más infecciones grupo trat (OR = 4.22; P = .012)
Mella A. et al. (2018)	Unicéntrico. Italia (2011–2014)	ABMRc Banff 2015	9	12	IVIG + RTX + PF VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot., DSA. Menos infl. Microcirculación grup.trat	Más infecciones grupo trat (p=.03)
Parajuli et al. (2017)	Unicéntrico. USA (2013–2016)	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	40	38	G1: 6MP + IgIV + RTX G2: 6MP + IgIV	12 meses	NR	Mejor G1 (RTX) (32% vs. 15% p=.02)	G1,G2= DSA, mejoría i,IMVI 6 weeks postTx. No diferencias GFR	No diferencias
Redfield et al. (2016)	Unicéntrico. USA (2006–2012)	ABMRc Banff 2013	37	86	RTX + var. VS. No var	24 meses	NR	No diferencias con RTX. 6MP+IVIG mejor SV vs. no trat. (p=.03)	NR	NR
Bachelet et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2002–2009)	ABMRc Banff 2013	21	10	IVIG + RTX VS. No Tratamiento	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias	Más ef. Adversos grupo trat (p=.03)
Chung BH. et al. (2014)	Unicéntrico. Seul (2001–2013)	ABMRc Banff 2005	25	29	IVIG + RTX + 6MP VS. 6MP	3 años	NR	Mejor grupo trat al año y a los 3 años (p=.03)	Mejor GFR a los 6 meses. Posteriormente se pierde efecto	1 Herpes Zoster grupo trat.
Anwar et al. (2014)	Unicéntrico. USA *Abstract WTC 2014	ABMRc	30	9	RTX VS. Estándar (No definido)	10 años	NR	Peor RTX (22% Vs. 70% p=.001) **Segujo G. Ritux peor GFR,prot,histo más severa	NR	NR
Gouti-Therki et al. (2013)	Unicéntrico. Francia *Abstract ATC 2013	ABMRc	8	14	IVIG + RTX + PF VS. 6MP	12 meses	No diferencias	No diferencias	Peor GFR grup RTX (p=.04)	NR
Chaparro et al. (2013)	Unicéntrico. Argentina *Abstract Int Pediatric Tx	ABMRc pediátrico	8	24	RTX + IVIG VS. IVIG	5 años	NR	NR	No diferencias	NR
Smith RN. et al. (2012)	Unicéntrico. USA [1997–2007]	ABMRc Banff 2003	14	17	RTX +/- 6MP, PF,IVIG, ATG VS. No RTX (otros o nada)	3 años	NR	No diferencias (subgrupo respondedor RTX)	No estadística	No diferencias

 Resultados Positivos

 Sin Diferencias

 Resultados Negativos

PORTEOZ: DRA. JOANA SELLARÉS ROIG - MADRID, 30 NOVIEMBRE Y 1 DE DICIEMBRE DE 2018

GRUPO 3

SERIES DE CASOS

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Período estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Funcióin injerto/DSA	Efectos adversos
Serie de casos											
Muller et al. (2018)	Unicéntrico. Suiza (2007–2012)	ABMRc Banff 2013	12		RTX + Prednisona	12 meses	NR	SV 1, 2 y 3 años: 83.7%, 69.8% y 60.5%, peor px alta prot al dx.	No diferencias: GFR, prot. DSA<2000, 7/12 Mejoria inflam microcirculación. No diferencias lesiones crónicas		NR
Ban et al. (2017)	Unicéntrico. Seul (2010–2015)	Biopsia ABMRc (DSA pos 37%)	45		IVIG + RTX	3 años	NR	SV 1, 2 y 3 años: 83.7%, 69.8% y 60.5%, peor px alta prot al dx.	estabilización GFR tras tratamiento	17 episodios de infección en 13 pacientes: 10 por bacterias, 5 virus y 2 fúngicas. 1 fallecido por pneumocystis j.	
Mulley et al. (2017)	Unicéntrico. Australia (2007–2010)	Biopsia ABMRc 2005 (DSA pos, persistente ptc, IFTA<3, no response bolus 6MP, IVIG, tac, mmf])	24		IVIG + RTX	5 años	95.8%	11/24 pérdidas (mediana SV 82m)	Predictor pérdida injerto : prot y GFR. NO DSA . Macrof en gloms	3 infecciones graves y dos neoplasias	
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28		G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización IS (10)	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar supervivencia; excepto grupo G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2=persistencia. G2 mejor GFR		NR
An GH. et al (2014)	Unicéntrico. Seul (2009–2012)	ABMRc Banff 2005	18		IVIG + RTX	12 meses	NR	39% pérdida injerto	6 Resp; 12 no Resp (menor caida GFR en resp comparando con 6 bef trat) Non-resp higher prot		Sin efectos adversos
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23		PF + IVIG +/ 18 (78%) RTX;11 (49%) bortezomib. Si TCMR + 6Mfp (12) o ATG (2)	24 meses	NR		Mejoria GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría hasta 57% (13) descenso DSA	5/23 (22%) complicaciones infecciosas importantes en los 6 meses post	
Kahwaji et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	33		No trat n=3 (9%) IVIG n=1 (3%) Bolos 6MP n=6 (18%) 6MP + IVIG + RTX n=23 (70%)		NR	No diferencias	No diferencias. Subgrupo RTX cg>0+ptc>2 con estabilización creat (p=0.05)		NR
Billing H et al. (2012)	Unicéntrico. USA. Prospectivo (2008)	Población pediátrica	20		RTX + IVIG	24 meses	NR	4 pérdidas injerto	70% rta al tx (mejoria GFR 30%) Pac sin TG rta Tx 100%. Pac con TG rta Tx 45%		NR
Hong Ya et al. (2012)	Unicéntrico. Korea (2010)	Biopsia ABMRc C4d pos. Cg>0 2 pacientes	6		RTX + IVIG		NR	NR	N=3 estabilización prot i GFR, N=3 deterioro		NR
Fehr et al. (2009)	Unicéntrico. USA (2008)	ABMRc (estudios Colvin)	4		RTX + IVIG	12 meses	NA	NA	Mejoría función en los 4 tras 6m. Descenso MFI en 2/4	1 toxicidad pulmonar	

Resultados Positivos

Sin Diferencias

Resultados Negativos

RITUXIMAB – ESTUDIOS REVISIÓN

- Revisión de 28 artículos con 16 estudios – 7 estudios de RHC, son cohortes retrospectivas.
- No hay evidencia para apoyar un beneficio del Rituximab en el rechazo crónico mediado por anticuerpos.

Macklin PS et al. Transplant Rev 2017 Apr;31(87-95)

BORTEZOMIB

BORTEZOMIB

- Fármaco aprobado para el tratamiento del **Mieloma Múltiple**.
- A través de la **inhibición del proteosoma** promueve la apoptosis de las células plasmáticas evitando la producción de anticuerpos.
- Efectos adversos: toxicidad gastro-intestinal, hematológica, neuropatía periférica.
- Primera publicación en trasplante renal : 2008. 6 pacientes con rechazo mixto refractario: descenso >50% del iDSA, mejora/estabilización función renal, resolución lesiones histológicas (Everly MJ et al. Transpl 2008;86:1754-61).
- Utilizado en tratamiento de rechazo humoral (agudo), de rescate en casos refractarios y en tratamiento desensibilizador.
- Más eficaz reduciendo HLA clase I que clase II.
- Mayoritariamente utilizado en **terapia combinada** (\pm PF, IVIG, RTX,6MP). Hay series que sugieren que su uso en monoterapia no es efectivo para reducir DSA.

DK Perry et al. AJT 2009;9:201-209

Walsh RC et al. Transpl 2010;89:277-84

Walsh RC et al. Kidn Int 2012;81:1067-74

Wahrmann et al. Transpl 2010;89:1385-90

Sberro-soussan et al. AJT 2010;10:681-86

Guthoff M et al. Transpl Immunol 2012;26:171-76

BORTEZOMIB Y ABMR CRÓNICO

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
									Función injerto/DSA	
Ensayo clínico controlado randomizado										
Esksandary F et al.(2018)	Unicéntrico. Austria. (2013–2015)	"Late" ABMR. Banff 2013 ABMRa 32%; ABMRc 63%	21	23	Bortezomib VS. Placebo	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA, histología	Toxicidad GI y hematológica en bortezomib
Estudios de cohorte retrospectivos										
Oblik et al. (2017)	Slovenia (2005–2017)	ABMR agudo y crónico	48 (24 ABMRc) 30 (20 ABMRc)	48 (24 ABMRc) 30 (20 ABMRc)	G1 : PF + IVIG G2: RTX y/o Bortezomib	24 meses	NR	No diferencias (Mejor SV ABMR agudo vs. Crónico)	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
Series de casos										
Ding et al. (2018)	XX (2011–2015)	"Late" ABMR, >6m	11		Bortezomib + RTX + 6MP + PF	50 meses	91% (10/11)	82%	creat 2.1; DSA fluctuante, mayoría I y II	Herpes Zoster (1), toxicidad GI, hemat
Lee et al. (2015)	Korea (2011–2014)	ABMR refractario Banff 201. "Late" ABMR, >6m	"Early" 5 "Late" 5 cg>0=1 cg>0=5		IVIG + RTX + PF– Bortezomib de rescate	3 meses	NR	NR	↓ DSA 8 en casos. Mejoría GFR 3m post pf<0.001. "Early" recuperación GFR. "Late" sólo 3	Plaqueteropenia y neuropatía (leves)
Walsh et al. (2011)	USA	"Early" Vs. "Late" >6m ABMR. Banff 2007	"Early" 13 cg>0 17 cg>0 8% 36%	"Late" 8% 36%	Bortezomib (combinado)	12 meses	NR	90% Early, 80% Late (p=.7)	Mejoría GFR. "Late" más iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, 14d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG.	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	NR
Lubetzky M et al. (2010)	Alemania (2009–2010)	Banff 2009 ABMRa N=2 ABMRc N=2	4		Bortezomib	3 meses	NR	NR	↓ DSA excepto DQ. Mejoría prot.	NR
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28		G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización IS (10) PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX; 11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar SV	G1+ Eliminación DSA (no DQ), G2,3=persistencia. G2 mejor GFR	NR
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23			24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaqueteropenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

BORTEZOMIB Y ABMR CRÓNICO

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
									Función injerto/DSA	
Ensayo clínico controlado randomizado										
Esksandary F et al.(2018)	Unicéntrico. Austria. (2013–2015)	"Late" ABMR. Banff 2013 ABMRa 32%; ABMRc 63%	21	23	Bortezomib VS. Placebo	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA, histología	Toxicidad GI y hematológica en bortezomib
Estudios de cohorte retrospectivos										
Oblik et al. (2017)	Slovenia (2005–2017)	ABMR agudo y crónico	48 (24 ABMRc) 30 (20 ABMRc)	48 (24 ABMRc) 30 (20 ABMRc)	G1 : PF + IVIG G2: RTX y/o Bortezomib	24 meses	NR	No diferencias (Mejor SV ABMR agudo vs. Crónico)	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
Series de casos										
Ding et al. (2018)	XX (2011–2015)	"Late" ABMR, >6m	11		Bortezomib + RTX + 6MP + PF	50 meses	91% (10/11)	82%	creat 2.1; DSA fluctuante, mayoría I y II	Herpes Zoster (1), toxicidad GI, hemat
Lee et al. (2015)	Korea (2011–2014)	ABMR refractario Banff 201. "Late" ABMR, >6m	"Early" 5 "Late" 5 cg>0=1 cg>0=5		IVIG + RTX + PF- Bortezomib de rescate	3 meses	NR	NR	↓ DSA en 8 casos. Mejoría GFR 3m post pf<.001. "Early" recuperación GFR. "Late" sólo 3	Plaqueteropenia y neuropatía (leves)
Walsh et al. (2011)	USA	"Early" Vs. "Late" >6m ABMR. Banff 2007	"Early" 13 cg>0 17 cg>0 8% 36%	"Late" 8% 36%	Bortezomib (combinado)	12 meses	NR	90% Early, 80% Late (p=.7)	Mejoría GFR. "Late" más iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, 14d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG.	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	NR
Lubetzky M et al. (2010)	Alemania (2009–2010)	Banff 2009 ABMRa N=2 ABMRc N=2	4		Bortezomib	3 meses	NR	NR	↓ DSA excepto DQ. Mejoría prot.	NR
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28		G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización IS (10) PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX; 11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar SV	G1= Eliminación DSA (no DQ), G2,3=persistencia. G2 mejor GFR	NR
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23			24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaqueteropenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

BORTEZOMIB Y ABMR CRÓNICO

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
									Función injerto/DSA	
Ensayo clínico controlado randomizado										
Esksandary F et al.(2018)	Unicéntrico. Austria. (2013–2015)	"Late" ABMR. Banff 2013 ABMRa 32%; ABMRc 63%	21	23	Bortezomib VS. Placebo	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA, histología	Toxicidad GI y hematológica en bortezomib
Estudios de cohorte retrospectivos										
Oblik et al. (2017)	Slovenia (2005–2017)	ABMR agudo y crónico	48 [24 ABMRc] 30 [20 ABMRc]	G1 : PF + IVIG G2: RTX y/o Bortezomib	24 meses	NR	No diferencias (Mejor SV ABMR agudo vs. Crónico)	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos	
Series de casos										
Ding et al. (2018)	XX (2011–2015)	"Late" ABMR, >6m	11	Bortezomib + RTX + 6MP + PF	50 meses	91% (10/11)	82%	creat 2.1; DSA fluctuante, mayoría I y II	Herpes Zoster (1), toxicidad GI, hemat	
Lee et al. (2015)	Korea (2011–2014)	ABMR refractario Banff 201. "Late" ABMR, >6m	"Early" 5 "Late" 5 cg>0=1 cg>0=5	IVIG + RTX + PF- Bortezomib de rescate	3 meses	NR	NR	↓ DSA en 8 casos. Mejoría GFR 3m post px.001. "Early" recuperación GFR. "Late" sólo 3	Plaqueteropenia y neuropatía (leves)	
Walsh et al. (2011)	USA	"Early" Vs. "Late" >6m ABMR. Banff 2007	"Early" 13 cg>0 17 cg>0 8% "Late" 36%	Bortezomib (combinado) 36% Refractarios a PF + IVIG + RTX	12 meses	NR	90% Early, 80% Late (p=.7)	Mejoría GFR. "Late" más iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica	
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, 14d pos)	1	Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses después : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, 8x lesiones igual	NR	
Lubetzky M et al. (2010)	Alemania (2009–2010)	Banff 2009 ABMRa N=2 ABMRc N=2	4	Bortezomib	3 meses	NR	NR	↓ DSA excepto DQ. Mejoría prot.	NR	
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28	G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización IS (10) PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX; 11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar SV	G1= Eliminación DSA (no DQ), G2,3=persistencia. G2 mejor GFR	NR	
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23		24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaqueteropenia; 1/11 neuropatía periférica reversible	

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection

Farsad Eskandary,¹ Heinz Regele,² Lukas Baumann,³ Gregor Bond,¹ Nicolas Kozakowski,² Markus Wahrmann,¹ Luis G. Hidalgo,⁴ Helmut Haslacher,⁵ Christopher C. Kaltenecker,¹ Marie-Bernadette Aretin,⁶ Rainer Oberbauer,¹ Martin Posch,³ Anton Staudenherz,⁷ Ammon Handisurya,¹ Jeff Reeve,⁸ Philip F. Halloran,⁸ and Georg A. Böhmig¹

- Corte transversal: screening ABMR en 745 pacientes.
- Selección de 45 pacientes para randomizar.

21 received
2 cycles bortezomib, intravenously
(4 x 1.3 mg/m² over 2 weeks)
peroral valacyclovir (3 weeks per cycle)

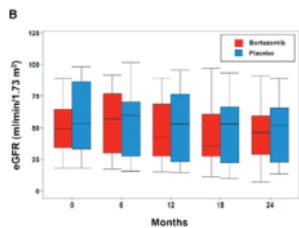
23 received
2 cycles placebo, intravenously
(4 x over 2 weeks)
peroral placebo (3 weeks per cycle)

- N=14 ABMR agudo; N=28 ABMR crónico (Banff 2013).
- No diferencias entre grupos.

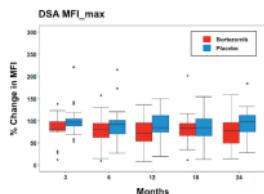
Eskandary F. et al. JASN. 2018 29:591605

BORTEJECT

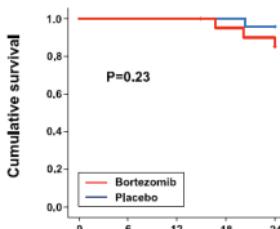
GRF: No diferencias



DSA: No diferencias



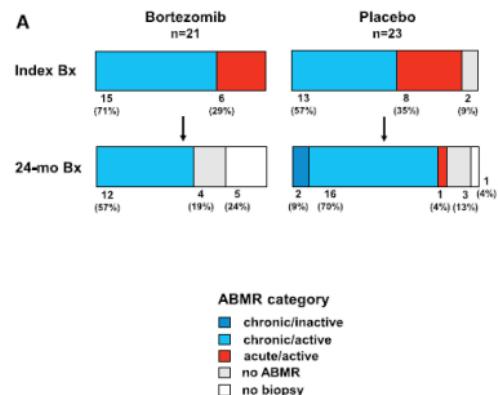
SV: No diferencias



- A los 24 meses:** No diferencias entre grupos Bortezomib vs. Placebo (lesiones microcirculación, diagnóstico ABMR, presencia TCMR, score ABMR molecular, depósito C4d).

BORTEJECT

Biopsias seguimiento 24 meses.



Eskandary F. et al. JASN. 2018 29:591605

Table 5. AEs in relation to trial treatment

Parameter ^a	Bortezomib, n=21	Placebo, n=23
Neurologic events, no. (%) of patients	5 (23.8)	3 (13.0)
Peripheral polyneuropathy	4 (19.0)	2 (8.7)
Restless leg syndrome	1 (4.8)	0 (0)
Tremor	0 (0)	1 (4.3)
Gastrointestinal events, no. (%) of patients	16 (76.2)	6 (26.1)
Nausea	5 (23.8)	0 (0)
Dysphagia	1 (4.8)	0 (0)
Gastritis	0 (0)	2 (8.7)
Gastrointestinal bleeding	1 (4.8)	0 (0)
Diarrhea	14 (66.7)	5 (21.7)
Obstipation	1 (4.8)	0 (0)
Pancreatitis	1 (4.8)	0 (0)
Abdominal pain	0 (0)	1 (4.3)
Infections, no. (%) of patients	13 (61.9)	16 (69.6)
Upper respiratory tract infection	8 (38.1)	12 (52.2)
Pneumonia	2 (9.5)	4 (17.4)
Urinary tract infection	5 (23.8)	2 (8.7)
Dental infection	0 (0)	1 (4.3)
Herpes simplex	2 (9.5)	1 (4.3)
Influenza	0 (0)	1 (4.3)
Cytomegalovirus infection	0 (0)	1 (4.3)
Polyoma virus nephropathy	0 (0)	1 (4.3)

PORTEVOZ: DRA. JOANA SELLARÉS ROIG - MADRID, 30 NOVIEMBRE Y 1 DE DICIEMBRE DE 2018

GRUPO 3

BORTEZOMIB Y ABMR CRÓNICO

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Resultados	Efectos adversos
Ensayo clínico controlado randomizado										
Eskandary F et al.(2018)	Unicéntrico. Austria. (2013–2015)	"Late" ABMR. 32%; ABMRc 63%	21	23	Bortezomib VS. Placebo	24 meses	No diferencias	No diferencias	No diferencias: GFR, prot, DSA, histología	Toxicidad GI y hematológica en bortezomib
Estudios de cohorte retrospectivos										
Oblak et al. (2017)	Eslovenia (2005–2017)	ABMR agudo y crónico	48 (24 ABMRc)	30 (20 ABMRc)	G1 : PF + IVIG G2: RTX y/o Bortezomib	24 meses	NR	No diferencias (Mejor SV ABMR agudo vs. Crónico)	↓ DSA, mejoría prot, Peor GFR, Rx lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
Series de casos										
Ding et al. (2018)	XX (2011–2015)	"Late" ABMR. >6m	11		Bortezomib + RTX + 6MP + PF	50 meses	91% (10/11)	82%	creat 2.1; DSA fluctuante, mayoría I y II	Herpes Zoster (1), toxicidad GI, hemat
Lee et al. (2015)	Korea (2011–2014)	ABMR refractario Banff 201. "Late" ABMR. >6m	"Early" 5 cg>0=1	"Late" 5 cg>0=5	IVIG + RTX + PF--- Bortezomib de rescate	3 meses	NR	NR	↓ DSA en 8 casos. Mejoría GFR 3m post pc.001. "Early" recuperación GFR. "Late" sólo 3.	Plaquetopenia y neuropatía (leves)
Walsh et al. (2011)	USA	"Early" Vs. "Late" >6m ABMR. Banff 2007	"Early" 13 cg>0 8%	"Late" 17 cg>0 36%	Bortezomib (combinado) 36% Refractarios a PF + IVIG + RTX	12 meses	NR	90% Early, 80% Late (p=.7)	Mejoría GFR. "Late" más DSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (g3, g2, fTA1, C4d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses después : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot, Peor GFR, Rx lesiones igual	NR
Lubetzky M et al. (2010)	Alemania (2009–2010)	Banff 2009 ABMRa N=2 ABMRc N=2	4		Bortezomib	3 meses	NR	NR	↓ DSA excepto DQ. Mejoría prot.	NR
Touzot et al. (2015)	Unicéntrico. Francia (2008–2012)	ABMRc Banff 2009	28		G1: PF + RTX (10) G2: Bortezomib (8) G3: Optimización I5 (10) PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX; 11 (49%) bortezomib (ABMR refractorio).	16 meses	NR	G2 mejor SV G1 y G3 similar SV	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2,3=persistencia. G2 mejor GFR	NR
Gupta et al. (2014)	Unicéntrico. USA	Biopsia ABMRc cg>0, Banff 2013	23			24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaquetopenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

Resultados Positivos

Resultados Negativos

RESUMEN BORTEZOMIB ABMR CRÓNICO

- Estudios de baja calidad y muy heterogéneos que hacen difícil extraer conclusiones tanto en tratamiento como en terapia de rescate.
- Mejor respuesta en ABMR agudo, temprano que en crónico/tardío.
- Más efectivo en reducir anticuerpos HLA clase I que clase II.
- Efectos secundarios que pueden limitar su uso.
- **BORTEJECT:** No efectivo en monoterapia y con efectos adversos significativos.
 - » Cel.lulas plasmáticas "diferentes"?
 - » Compensación humoral?
- Posible alternativa a explorar: Carfilzomib: inhibición de proteosoma de forma irreversible – efecto de larga duración.
- Probable efecto sinérgico en terapia combinada – a EXPLORAR con ensayos clínicos.

BORTEZOMIB Y ABMR CRÓNICO

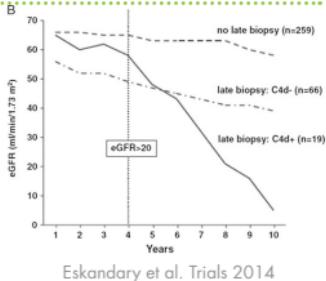
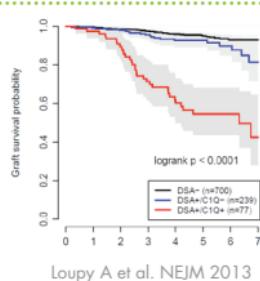
Study Title	Conditions	Interventions	Study Type	Study Design	Locations
<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib in Rejection of Kidney Transplants 	<ul style="list-style-type: none"> Chronic Antibody-mediated Transplant Rejection 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Bortezomib Drug: Plasma exchanges and intravenous immunoglobulins 	<ul style="list-style-type: none"> Interventional: 	<ul style="list-style-type: none"> Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label) Primary Purpose: Treatment 	<ul style="list-style-type: none"> CHRU Lille Lille, France Hopital Necker Enfants-malades Paris, France CHU Rouen Paris, France CHU Bretonneau Tours, France

- Evaluar la eficacia de Bortezomib junto con corticoides + PF + IVIG en el tratamiento del ABMR crónico.
- Inicio reclutamiento: Nov 2015. Fin estudio 2020.
- Inclusión:** Pacientes con biopsia con rechazo humorral crónico activo (De novo DSA + g+ptc>2 ± cg>0 y <3).
- Randomizados a**
 - 1) Bortezomib (2 ciclos) + IVIG (4) + Corticoides + PF (5).
 - 2) IVIG (4) + Corticoides + PF (5).
- Seguimiento a 12 meses.
- A evaluar: lesiones histológicas al año, iDSA al año, función renal, prot, supervivencia, efectos adversos.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

EL COMPLEMENTO Y RECHAZO HUMORAL CRÓNICO

- Existe evidencia suficiente que demuestra la implicación del complemento en el rechazo crónico humorar y la pérdida del injerto.
- DSA fijadores de complemento se han asociado a más inflamación en la microcirculación, TG, inflamación ti.
- Todo esto sugiere que el bloqueo de la vía clásica del complemento puede ser una estrategia adecuada para el tratamiento ABMR crónico.
- La experiencia con **C1 inhibidor** en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos ha demostrado que los que lo recibieron no desarrollaron glomerulopatía del trasplante a los 6 meses del rechazo agudo en un RCT (Montgomery RA, Am J Transplant 2016).
- Estudio piloto con **anticuerpo monoclonal Anti C1s** en "late" ABMR (N=10) muestra negativización C4d en 7/8 pacientes, aunque sin descenso significativo DSA, cambio en las lesiones o a nivel molecular o mejoría del GFR (Eskandary F, AJT 2018).



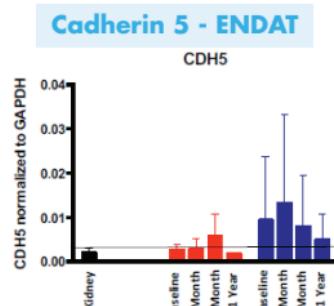
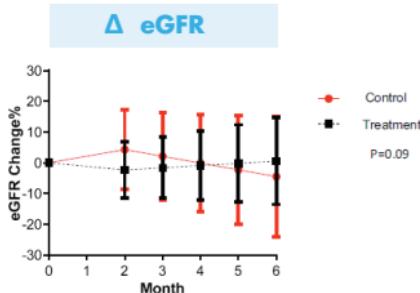
American Journal of Transplantation 2016; XX: 1-10
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2016 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

ECULIZUMAB THERAPY FOR CHRONIC ANTIBODY-MEDIATED INJURY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: A PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

S. Kulkarni^{1,2,*}, N. C. Kirkiles-Smith³,
Y. H. Deng⁴, R. N. Formica^{1,2}, G. Moeckel⁵,
V. Broecker⁶, L. Bow¹, R. Tomlin¹ and
J. S. Pober^{3,5}

- N = 15 ; 10 tratamiento i 5 Controles.
- Diagnòstic cABMR > 6 Mo postTR.
- Eculizumab 6Mo + seguimiento 6Mo **VS.** No tratamiento.
- Analisi ENDATs en las biopsias.



- Pacientes con DSAC1q+ mejor GFR que DSA1q- en grupo tratamiento, pero no significativo.

BLOQUEO IL6 / IL6-R

TOCILIZUMAB

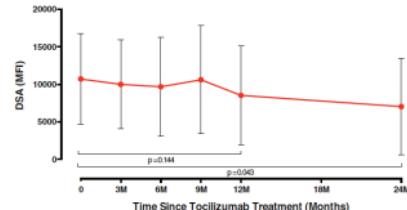
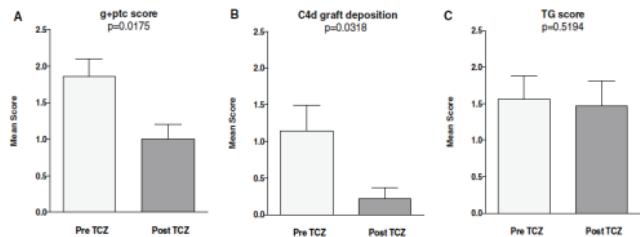
- Anticuerpo monoclonal que bloquea IL-6R.
- Tiene indicación (FDA) desde 2010 en la artritis reumatoide severa, artritis juvenil sistémica idiopática y en la artritis reumatoide juvenil poliarticular.
- En el trasplante renal se ha utilizado en 2 contextos:
 - » 1. Protocolos de desensibilización HLA tras fracaso de régimen estandar.
 - » 2. Tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos refractario a PF+ RTX+ IVIG.
- Los estudios realizados en el trasplante renal son exploratorios, fase II, y sugieren que Tocilizumab puede ser útil tanto en la desensibilización como en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, pero se necesitan nuevos estudios que validen la eficacia y seguridad del fármaco.

Jordan SC et al. Transpl. 2017 Jan;101(1):32-4

ASSESSMENT OF TOCILIZUMAB (ANTI-INTERLEUKIN-6 RECEPTOR MONOClonal) AS A POTENTIAL TREATMENT FOR CHRONIC ANTIBODY-MEDIATED REJECTION AND TRANSPLANT GLOMERULOPATHY IN HLA-SENSITIZED RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

J. Choi^{1,*}, O. Aubert², A. Vo¹, A. Loupy²,
 M. Haas³, D. Puliyanda¹, I. Kim¹, S. Louie¹,
 A. Kang¹, A. Peng¹, J. Kahlwaji¹, N. Reinsmoen³,
 M. Toyoda⁴ and S. C. Jordan¹

- Valorar la eficacia de Tocilizumab como **tratamiento DE RESCATE** en ABMRc.
- N=36.
 - » Tozilizumab 8 mg/kg durante 6-25 meses.
 - » Seguimiento máximo 8 años.
 - » SV paciente 91% a los 6 años.
 - » SV injerto 80% a los 6 años.
 - » GFR se estabiliza durante el periodo de estudio (24m).



ANTI - IL-6 CLAZAKIZUMAB

Study Title	Conditions	Interventions	Study Design	Locations
<ul style="list-style-type: none"> A Pilot Trial of Clazakizumab in Late ABMR 	<ul style="list-style-type: none"> Antibody-mediated Rejection 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Clazakizumab/ Clazakizumab Drug: Placebo/ Clazakizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double (Participant, investigator) Primary Purpose: Treatment 	<ul style="list-style-type: none"> Medical University of Vienna, Austria Charité University Berlin, Germany

- Estudio piloto fase 2 para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de clazakizumab en el ABMRc.
 - Parte 1) Randomización 1:1 Clazakizumab (N=10) VS. Placebo (N=10) 12 semanas.
 - Parte 2) Todos los pacientes (N=20) Clazakizumab durante 12 meses (Bx post-Ttm).

Study Title	Conditions	Interventions	Study Design	Locations
<ul style="list-style-type: none"> Clazakizumab for Chronic and Active Antibody Mediated Rejection Post-Kidney Transplant 	<ul style="list-style-type: none"> Antibody-mediated Rejection Kidney Transplant; Complications Transplant Glomerulopathy (And 3 more) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Clazakizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention Model: Single Group Assignment Masking: None (Open Label) Primary Purpose: Treatment 	<ul style="list-style-type: none"> Cedars-Sinai Medical Center Los Angeles, California, United States

- Estudio exploratorio fase 1/2 para evaluar la seguridad y tolerabilidad de clazakizumab en ABMRc.
 - Clazakizumab mensual 6 meses y biopsia. Si mejoría, 6 meses más y nueva biopsia.

CONCLUSIONES

- **No existe un tratamiento específico** para el rechazo humorral crónico y ello conlleva un mal pronóstico y peor supervivencia del injerto.
- No existe evidencia suficiente que apoye el uso de **Rituximab** para el tratamiento del ABMR crónico. La mayoría de estudios son de baja calidad.
- **Bortezomib** en monoterapia tampoco parece efectivo y además presenta efectos secundarios significativos.
- Se debería explorar el uso de bortezomib en nuevos protocolos (terapia combinada).
- Los fármacos que **bloquean IL6 / IL6-R** parecen prometedores y estaremos atentos a los resultados de los dos estudios con clazakizumab que se están llevando a cabo.
- Los fármacos **inhibidores del complemento** pueden tener cabida en el tratamiento del ABMR crónico, pero se necesitan ensayos clínicos que evaluen su eficacia.

RECOMENDACIONES

- No recomendamos el uso de Rituximab + IVIG en el tratamiento del rechazo humoral crónico cuando existe glomerulopatía del trasplante (A).
- No se recomienda el uso de bortezomib en monoterapia por ausencia de efecto en el rechazo humoral crónico y efectos adversos significativos (A).
- No existe evidencia que el tratamiento con bortezomib tanto en terapia combinada como de rescate en aquellos casos de ABMR crónico refractarios con glomerulopatía del trasplante sea de alguna utilidad, por lo que no recomendamos su uso (B).
- Recomendamos optimizar el tratamiento inmunosupresor y utilizar inhibidores de la calcineurina (tacrolimus) siempre que sea posible (A).
- Dado que no existe un tratamiento efectivo para el rechazo humoral crónico, recomendamos promover estrategias para prevenir su aparición; evitando incompatibilidades HLA en el momento del trasplante (C), promover la adherencia (A), no eliminar el inhibidor de la calcineurina (A).



GRUPO 4

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Organizado por:



Con la Colaboración de:





Proyecto
Prometeo 2

GRUPO 4

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

POR TAVOZ: DR. RAMÓN VITALTA CASAS

- Mireia Aguirre
- Ángel Alonso
- Yolanda Calzada
- Julia Fijo
- Santiago Mendizábal
- Javier Martín Benlloch

Organizado por:



Con la Colaboración de:



RMAC EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

SUMARIO

- **La respuesta humoral en el aloreconocimiento.**
- Aspectos diagnósticos del aloreconocimiento por anticuerpos.
- Impacto en el injerto.
- Estrategias terapéuticas.
- Estrategias de prevención.

INCIDENCIA DE LA APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI HLA Y OTROS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA TRASPLANTADA

- Los escasos estudios en edad pediátrica demuestran la aparición de anticuerpos "de novo" más a menudo durante los dos primeros años de trasplante renal, en un porcentaje que varía entre 24 y 35% de los pacientes trasplantados renales, previamente no sensibilizados, entre los dos y veintiún años de edad.
- Presentan anticuerpos anti HLA positivos hasta un 45% de los pacientes en algún momento de la evolución en estudios con seguimientos más prolongados.
- Los factores de riesgo que conducen a formación de anticuerpos "de novo" incluyen infecciones, falta de adherencia terapeútica al tratamiento inmunosupresor y episodios de rechazo celular.
- La mayoría de los pacientes tiene anticuerpos anti HLA donante específicos múltiples; de 62 a 89% clase II, 19 a 44% clase I y 19 a 33% Clase I y II.

Santilli V. Pediatric Nephrology 2016

Chauduri A . J Am Soc Nephrol 2013

Hamdani G. Pediatric Transplantation 2018

Fernandez H. Curr Opin Organ Transplant 2017

Yolanda W. Drugs 2015

INCIDENCIA DE LA APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI HLA Y OTROS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA TRASPLANTADA

- Durante el seguimiento los niveles de anticuerpos pueden fluctuar y pueden negativizarse entre el 17% y el 47% de los casos, siendo más frecuente en pacientes con detección precoz de anticuerpos y valores bajos de MFI.
- La mayoría de los anticuerpos antiHLA son detectados durante una determinación rutinaria de seguimiento (47 a 58%) y en menor proporción como parte del estudio de disfunción del injerto (34% a 44%).
- Los anticuerpos anti HLA "de novo" aparecen antes del episodio de rechazo agudo en el 25 a 85% de los casos.
- Hay impacto histológico subclínico en un 23 a 29 % de los pacientes con anticuerpos "de novo".
- La determinación seriada de anticuerpos después del trasplante podría distinguir a pacientes de alto y bajo riesgo inmunológico y permitir una mejor aproximación al tratamiento inmunosupresor individualizado.

Santilli V. Pediatric Nephrology 2016

Chauduri A . J Am Soc Nephrol 2013

Hamdani G. Pediatric Transplantation 2018

Fernandez H. Curr Opin Organ Transplant 2017

Yolanda W. Drugs 2015

ABMR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

SUMARIO

- La respuesta humoral en el aloreconocimiento.
- **Aspectos diagnósticos del aloreconocimiento por anticuerpos.**
- Impacto en el injerto.
- Estrategias terapéuticas.
- Estrategias de prevención.

DEFINICIÓN DE RECHAZO HUMORAL O RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS (RMAC)

- El sistema HLA tiene la capacidad de provocar respuesta inmunológica donante específica. Esta respuesta constituye la base del rechazo de órganos sólidos trasplantados mediada por anticuerpos.
- El diagnóstico de RMAC se basa en criterios que ponen de manifiesto la interacción entre anticuerpos donante específicos adquiridos por parte del receptor contra las células del donante provocando daño endotelial mediante citotoxicidad inducida o activando la cascada del complemento.
- El diagnóstico de RMAC se basa por tanto en:
 - » Demostrar la presencia de anticuerpos donante específicos.
 - » Demostrar la interacción entre anticuerpos del donante y células del receptor.
 - » Demostrar lesiones histológicas compatibles con RMAC.
- Las publicaciones basadas en la realización de estudios histológicos seriados mediante biopsias de protocolo han puesto de manifiesto que el empeoramiento de la función renal, antes indispensable en el diagnóstico de RMAC, puede ser posterior al daño histológico; así la detección a través de la monitorización de los anticuerpos anti-HLA constituye actualmente la base diagnóstica del RMAC.

Hamdani G., Pediatric Transplantation 2018
Fernandez HE, Curr Opin Organ Transplant 2017
Couchonnal, Transpl Immunol 2017

Sicard, J Am Soc Nephrol. 2015
Vigleiti, Kidney International 2018
Kim, Pediatr Nephrol 2018

ANTICUERPOS ANTI HLA EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

- Los estudios de anticuerpos en fase sólida y en especial la tecnología Luminex ® que detecta anticuerpos anti HLA mediante señales de inmunofluorescencia MFI: "Mean fluorescence intensity" se han consolidado como marcadores de progresión de daño renal mediante la detección y seguimiento de dichos anticuerpos.
- La posibilidad de determinar la capacidad de fijación del complemento (C1q y C3d), y la determinación de las subclases pueden aportar una información pronóstica añadida.
- La presencia de anticuerpos "de novo" se asocia con un incremento significativo del riesgo de rechazo agudo y crónico y pérdida acelerada de la función renal.
- La Incompatibilidad en HLA de clase II, la no adherencia terapéutica, la minimización CNI y el cambio de CNI a inhibidor de mTOR se asocian a la aparición de DSA de novo.

Hamdan G., Pediatric Transplantation 2018
Fernandez HE, Curr Opin Organ Transplant 2017
Couchonnal, Transpl Immunol 2017
Sicard, J Am Soc Nephrol. 2015
Vigletti, Kidney International 2018
Kim, Pediatr Nephrol 2018

ANTICUERPOS ANTI HLA EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

- Al ser breves los períodos de seguimiento en niños, no es posible estimar qué porcentaje de los pacientes con DSA de novo en los dos primeros años perderá el injerto.
- La pérdida de filtrado glomerular sería un marcador indirecto y la aparición de DSA en los dos primeros años está ligado a deterioro de la función renal.
- La pérdida del injerto está relacionada con la no adherencia al tratamiento, con la presencia de AMR y con el desarrollo de RMAC. La misma no adherencia es especialmente importante desde los 12 años y durante toda la adolescencia adquiriendo un pico máximo a los veintiún años coincidiendo en muchos casos con la transferencia a unidades de adultos.
- La monitorización de anticuerpos MICA y anti HLA post-trasplante permite una mejor aproximación a la inmunosupresión individualizada y predice el rechazo humorral.
- La nefrotoxicidad atribuida a los CNI tiene menos transcendencia numérica sobre de la inicialmente sospechada.
- Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante.

Hamdani G., Pediatric Transplantation 2018
Fernandez HE, Curr Opin Organ Transplant 2017
Couchonnal, Transpl Immunol 2017

Sicard, J Am Soc Nephrol. 2015
Vigletti, Kidney International 2018
Kim, Pediatr Nephrol 2018

LESIÓN HISTOLÓGICA DEL RMAC

La base histológica diagnóstica del RMAC está establecida según los criterios de Banff de 2017; según esta clasificación definiríamos dos tipos de RMAC:

RMAC ACTIVO y RMAC CRÓNICO ACTIVO

RMAC ACTIVO. El diagnóstico se establece en base a cumplir como mínimo dos de los siguientes 1,2,3 criterios:

- **1** - Confirmación anatomopatológica de lesión tisular AGUDA. (al menos un subcriterio de los siguientes)
 - » Inflamación micro-vascular.
 - » Arteritis transmural o de la íntima.
 - » Microangiopatía trombótica aguda no explicada por otras causas.
 - » Lesión tubular aguda no explicada por otras causas.
- **2** - Demostrar interacción entre anticuerpos del receptor y el endotelio vascular (Presencia de C4d).
- **3** - Estudio serológico que demuestre la presencia de anticuerpos donante específicos (DSA).

Estos anticuerpos casi siempre irían dirigidos frente a antígenos HLA aunque en ocasiones podrían ir dirigidos a otros antígenos (MICA o receptor de angiotensina II).

Haas M, Am J Transplant. 2018
Aubert O, J Am Soc Nephrol. 2017

LESIÓN HISTOLÓGICA DEL RMAC CRÓNICO ACTIVO

Del mismo modo, definimos **RMAC CRÓNICO ACTIVO** en base a los criterios:

- **1** - Demostrar interacción entre anticuerpos del receptor y el endotelio vascular (Presencia de C4d).
- **2** - Estudio serológico que demuestre la presencia de anticuerpos donante específicos (DSA).
Estos anticuerpos casi siempre irían dirigidos frente a antígenos HLA aunque en ocasiones podrían ir dirigidos a otros antígenos (MICA o receptor de angiotensina II).
- **3**- Se necesitaría siempre al menos un criterio de lesión tisular **CRÓNICA**, es decir:
 - » Glomerulopatía de trasplante.
 - » Fibrosis de la íntima arterial.
 - » Alteraciones en la membrana basal de los capilares peri-tubulares demostradas por microscopía electrónica.

Haas M, Am J Transplant. 2018
Aubert O, J Am Soc Nephrol. 2017

DEMOSTRACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE ANTICUERPOS DEL RECEPTOR Y EL ENDOTELIO VASCULAR EN EL RMAC ACTIVO

- La interacción entre anticuerpos y endotelio se demuestra por alguno de los siguientes criterios:
 - » Tinción lineal C4d en capilares peritubulares.
 - » Inflamación micro-vascular moderada.

Haas M, Am J Transplant. 2018
Aubert O, J Am Soc Nephrol. 2017

ABMR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

SUMARIO

- La respuesta humoral en el aloreconocimiento.
- Aspectos diagnósticos del aloreconocimiento por anticuerpos.
- **Impacto en el injerto.**
- Estrategias terapéuticas.
- Estrategias de prevención.

FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO HUMORAL O RMAC

- La alorespuesta humoral es actualmente reconocida como la causa más importante de pérdida crónica del injerto.
- Los más fuertes **predictores de daño renal en la población pediátrica** son:
 - » Incompatibilidad HLA, especialmente de clase II.
 - » Aparición de DSA "de novo".
 - » Minimización CNI.
 - » Cambio de CNI (eliminación de CNI) a inhibidor de mTOR.
 - » En pacientes con RMA, persistente C4d+ en biopsias de seguimiento parece asociarse con peor pronóstico.
 - » **Mala adherencia terapéutica.**

Chaudhuri A et al. J Am Soc Nephrol
2013;24:655-664
Pediatr Nephrol 2016;31:1001-1010
De Castro. J Transplant 2018
Bouquegneau A et al. Plos Med 2018
Pediatr Transplant 2017;21(7)

RMAC: MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

- La activación del complemento al unirse Ac anti-HLA al endotelio del injerto parece ser el primer mecanismo en el rechazo agudo mediado por anticuerpos.
- En el rechazo crónico mediado por Ac el papel del complemento no está tan claro; podría iniciar la inflamación pero no ser necesario para mantenerla, progresando el daño endotelial a arteriosclerosis del injerto y glomerulopatía del trasplante.
- Las manifestaciones clínicas de reducción del filtrado glomerular y proteinuria son marcadores tardíos de posible daño mediado por Ac, cuando otras causas clínicas como toxicidad por anticalcineurínicos y enfermedad recurrente son excluidas.

Charnaya et al. Pediatric Transplantation 2018
Stegall et al. Nat Rev Nephrol 2012

¿QUÉ TIPOS DE RMAC PODEMOS ENCONTRARNOS?

- El RMAC no es una sola entidad, sino una serie de fenotipos con varios grados de severidad y potencialmente diferentes tratamientos, siendo importante su diagnóstico correcto para un tratamiento más efectivo. Aunque el diagnóstico definitivo se basa en el diagnóstico histológico según la clasificación de Banff, resaltar que podemos encontrarnos:
 - » **1. RMAC (Rechazo mediado por AC) subclínico:** ninguna o leve disfunción renal, con lesiones histológicas agudas y/o crónicas y presencia de DSA.
 - » **2. RMAC activo:** con evidencia histológica de daño tisular agudo, evidencia de interacción Ac-endotelio vascular y evidencia serológica de anticuerpos DSA.
 - » **3. RMAC C4d-negativo:** con inflamación microvascular o aumento de la expresión de transcriptores / clasificadores de genes en el tejido de biopsia asociados con RMA.
 - » **4. RMAC crónico.**
 - » **5. RMAC sin Ac anti-HLA pero con DSA de otro origen.**
 - » **6. Rechazos mixtos por células T y mediado por AC.**

C. Legendre. Clinical and Experimental Immunology 2014
The Banff 2017 Kidney Meeting Report. Am J Transplant 2018

ANTICUERPOS DE NOVO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

- Estudios pediátricos que incluyen biopsia renal a los 6, 12 y 24 meses post-trasplante, muestran una asociación entre la aparición de DSA de novo y peor función del injerto, mayor riesgo de rechazo agudo, de rechazo mediado por Ac precoz y tardío y de pérdida del injerto.
- En estudios multicéntricos en población pediátrica trasplantados renales el rango de incidencia acumulativa de Ac de novo es entre el 20 y 30 % a los 6-10 años de la intervención.
- Hasta un 6 % de estos anticuerpos de novo son DSA.
- No obstante, no todos los anticuerpos son iguales en patogenicidad:
 - » Hay estudios pediátricos que encuentran una mayor relación con DSA de subclase IgG3 y disfunción del injerto.
 - » En otros, los DSA encontrados eran dirigidos contra los antígenos Dq.
 - » Parece demostrada (distintos estudios y meta-análisis) una alta correlación entre la existencia de anticuerpos anti-HLA DS fijadores de complemento y pérdida del injerto.

Fernández. HE. Curr Opin Organ Transplant 2017
Ng Y W .Drugs 2015,
Hamdani H. Pediatric Transplant.2018
Bouquegeau , A . Plos Medicine 2018

INMUNOSUPRESIÓN BASAL Y RMAC

- **Esteroides**
 - » Minimización y retirada: Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante.
- **Tacrolimus**
 - » Los protocolos de minimización y retirada de Tacrolimus se asocian con riesgo de rechazo humoraral, de pérdida de la función renal y pérdida del injerto.
- **Micofenolato mofetil**
 - » Existen pocos estudios que asocien la reducción de MMF con la aparición de rechazo agudo humoraral, no obstante, se aconseja no reducir dosis por niveles plasmáticos, excepto si hay toxicidad atribuible al MMF.
- **Inhibidores de mTOR**
 - » La sustitución de un CNI por un inhibidor de mTOR se asocia a la aparición de DSA, aAMR y cAMR.
- **Belatacept**
 - » Aunque la administración de Belatacept asegura el tratamiento en pacientes no adherentes, no existen estudios comparativos amplios en niños que aseguren que es mejor opción terapéutica. El riesgo de infección por VEB dificulta su utilización en estos pacientes pediátricos.

Sarwall MM, J Am Soc Nephrol 2013

Butani, Pediatr Transplantation 2012

Ng YW, Sarwal MM. Drugs 2015

CONCLUSIONES SOBRE RMAC EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA TRASPLANTADA RENAL

- El pequeño número de pacientes en los estudios pediátricos y el hecho de que los períodos de seguimiento sean breves, no permite estimar con fiabilidad qué porcentaje de los pacientes con DSA de novo perderá el injerto.
- En cualquier caso, la pérdida de filtrado glomerular sería un marcador indirecto y la aparición de DSA en los dos primeros años está ligada a deterioro de la función renal.
- La pérdida del injerto en la población pediátrica está relacionada con frecuencia con la no adherencia al tratamiento; este hecho favorece la presencia de RMA y ocurre generalmente a partir de los 12 años y durante toda la adolescencia, adquiriendo un pico máximo en torno a los veintiún años coincidiendo, en muchos casos, con la transferencia a unidades de adultos.
- La monitorización de anticuerpos post-trasplante permite una mejor aproximación a la inmunosupresión individualizada y puede ser usada para identificar pacientes en riesgo de rechazo humorar y peor pronóstico del injerto a largo plazo.
- La nefrotoxicidad atribuida a los CNL tiene menos transcendencia numérica que la inicialmente sospechada.
- Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante.
- El pronóstico de RMA crónico es malo para la supervivencia del injerto a medio plazo, incluso bajo los protocolos inmunosupresores y de tratamiento actuales.

EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA...

... que habrá de recibir varios trasplantes a lo largo de su vida, es de gran importancia:

- Aumentar la vida del primer injerto.
- Prevenir el rechazo mediado por anticuerpos.
- Disminuir el grado de sensibilización frente a injertos posteriores.

Para ello, la prevención, el diagnóstico precoz y marcadores predictivos son la llave para mejorar la supervivencia del injerto.

El aumento de histocompatibilidad puede mejorar no solo el pronóstico del primer injerto, sino disminuir el riesgo inmunológico en trasplantes futuros.

RMAC EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

SUMARIO

- La respuesta humoral en el aloreconocimiento.
- Aspectos diagnósticos del aloreconocimiento por anticuerpos.
- Impacto en el injerto.
- **Estrategias terapéuticas.**
- Estrategias de prevención.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- La evidencia de la eficacia del tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos se extrae de estudios en población adulta debido a los escasos estudios pediátricos. Esto puede suponer un inconveniente dado los distintos mecanismos inmunológicos que rigen en la edad infantil respecto a la edad adulta.
- El tratamiento del rechazo activo mediado por anticuerpos tiene como objetivo:
 - » 1) Eliminación de anticuerpos circulantes (Plasmaféresis o Inmunoabsorción).
 - » 2) Inmunomodulación (Inmunglobulinas a altas dosis).
 - » 3) Inhibición de la respuesta humoral mediante depleción celular (Rituximab).
 - » 4) Disminución de la respuesta inflamatoria (corticoterapia).

Billing H, Transpl Int. 2012
Ng YW, Drugs. 2015

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Se han utilizado otros fármacos en pacientes resistentes a las estrategias habituales, aunque suponen un número reducido de casos.
 - » Inhibidores del Complemento (Eculizumab).
 - » Bortezomib.
- Rechazo crónico mediado por anticuerpos:
 - » En la actualidad no existe un tratamiento de eficacia comprobada.
 - » La optimización de la pauta de inmunosupresión basal es recomendable.
 - » Hay estudios pediátricos donde el tratamiento con rituximab e Inmunoglobulinas intravenosas puede reducir o estabilizar temporalmente de forma significativa la pérdida de la función del injerto.

Chehade H, Pediatrics 2015. Nguyen S,
Pediatr Transplant. 2014
Morrow WR, Transplantation. 2012

Billing H, Transpl Int. 2012

RMAC EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

SUMARIO

- La respuesta humoral en el aloreconocimiento.
- Aspectos diagnósticos del aloreconocimiento por anticuerpos.
- Impacto en el injerto.
- Estrategias terapéuticas.
- **Estrategias de prevención.**

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

- La **compatibilidad HLA** se ha correlacionado en numerosos estudios con una mayor supervivencia del injerto renal, siendo un dato fundamental en la alocación de injertos renales. Esto hecho es especialmente trascendental en la población pediátrica atendiendo a la inevitable necesidad de trasplantes sucesivos y al inherente riesgo de sensibilización al seleccionar injertos poco compatibles.
- De esto se deriva la necesidad de mejorar la caracterización HLA mediante el tipaje de alta resolución así como promover la investigación de los epítopos y eplets, dado que con estos avances se podría mejorar la probabilidad de recibir un injerto renal en pacientes sensibilizados, minimizar el riesgo de desarrollar dnDSA y mejorar la supervivencia del injerto.
- En términos de eficiencia, el **trasplante renal de donante vivo** es la mejor opción terapéutica para el paciente pediátrico con insuficiencia renal terminal. Cuando no es posible la donación de vivo, la **priorización del trasplante pediátrico ayuda a mejorar esta compatibilidad HLA**.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

- Las acciones preventivas del rechazo humoral crónico y la inflamación subyacente deben ir dirigidas a:
 - » Utilizar la inmunosupresión adecuada y evitar la minimización del CNI siempre que sea posible. La supresión de esteroides no parece influir en la presencia de lesiones inflamatorias.
 - » **Detectar y prevenir la falta de adherencia terapéutica**, hecho especialmente importante en pacientes adolescentes y/o con riesgo de exclusión social.
 - » La determinación de dnDSA periódicamente es esencial para su diagnóstico precoz.
 - » La biopsia renal sigue siendo esencial en el diagnóstico y manejo del rechazo humoral crónico.



Organizado por:



Con la colaboración de:

