

- Diagnóstico y tratamiento del ABMR agudo
-

- José Francisco Crespo Albiach
- S^o Nefrología. H. U. Doctor Peset
 - València (València)
 - Portavoz grupo 2

1

Incidencia de ABMR agudo (I)

- El Rechazo mediado por anticuerpos afecta a un importante número de los pacientes trasplantados renales y a un porcentaje muy superior de los pacientes con sensibilización HLA. Es un factor de riesgo de pérdida del injerto en el primer año. Su incidencia tiende a aumentar por la acumulación de pacientes que se retrasplantan en las listas de espera. (2)(4) (36)
- El Rechazo mediado por anticuerpos, cierto, probable o mixto (celular asociado), comprobado por biopsia, se halla implicado como causa en más de la mitad de las pérdidas de injerto. Y, a su vez, en la mitad de estos rechazos, había un contexto de no adherencia al tratamiento. (30) (Evidencia baja/moderada)
- El Rechazo mediado por anticuerpos tardío (> 3 meses postrasplante) tiene mucho peor impacto sobre la supervivencia del injerto que el precoz (< 3 meses postrasplante) (P/T 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%)(36) (Evidencia baja)
- El Rechazo mediado por anticuerpos agudo tardío (> 3 meses postrasplante) se asocia a: edad joven del receptor, más frecuente no adherencia, inmunosupresión subóptima y desarrollo de DSA de novo (36) (Evidencia baja)
- Cualquier episodio de Rechazo agudo, clínico o subclínico, incluyendo los estrictamente celulares, favorecen el desarrollo posterior de Rechazo mediado por anticuerpos por DSA de clase II de novo y la reducción de la supervivencia del injerto (5) (Evidencia moderada)

2

Incidencia de ABMR agudo (II)

- Un estudio reciente, multicéntrico, retrospectivo, de casos y controles, con más de 11000 pacientes ha demostrado que los pacientes que reciben un riñón de un donante vivo incompatible HLA, previa desensibilización, tienen un beneficio de supervivencia (de paciente) clara en relación a las otras 2 opciones disponibles para pacientes con sensibilización HLA: permanecer en lista de espera y ser trasplantado con un riñón de un donante cadáver y permanecer en lista de espera sin ser trasplantado (supervivencias actuariales a 8 años de 76.5%, 62.9% y 43.9% respectivamente). El beneficio de supervivencia se cumplía para cualquier tasa de anticuerpos, mayor o menor.

(53) (Nivel de evidencia: moderado)

(MIX con trabajo similar inglés con diferentes resultados)

3 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 glomerulonefritis 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 glomerulonefritis 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.

4

Aclaraciones al diagnóstico de Banff

- En Banff 2017, desde el punto de vista histológico se suprime el término AGUDO. Queda solo ACTIVO.
(6, Banff 2017)
- La presencia de C4d + no es un criterio imprescindible para el diagnóstico de ABMR agudo, de manera que podemos clasificar los RAMA en C4d+ y C4d-.
(6, Banff 2017, 15)
- El diagnóstico molecular, solo supliría a los DSA si no se dispone de tests para determinar DSA, o, al menos no lo suficientemente finos y fiables. En todo caso el campo de los biomarcadores de rechazo agudo es un campo en pleno desarrollo que, con algunas limitaciones, ya ha sido incorporado a nivel diagnóstico en los criterios de Banff.
(6, Banff 2017, 7, 33, 41)
- Un estudio reciente de revisión y trabajo matemático de 703 biopsias sugiere que podría mejorarse el diagnóstico de RAMA utilizando los distintos parámetros histológicos en una ecuación-curva de regresión (y no puntos de corte fijos como se hace actualmente).
(32) (Nivel de evidencia: bajo)

5 Diagnóstico del Rechazo agudo mediado por anticuerpos

- La presentación clínica más frecuente hoy del Rechazo mediado por anticuerpos agudo es un deterioro de función renal 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 HTA o proteinuria.

(Consenso de expertos, Up-to-date).

- Ante una sospecha de ABMR agudo hay que descartar el incumplimiento del tratamiento inmunosupresor así como posibles interacciones potentes con los inmunosupresores (introducción de inductores potentes o suspensión de inhibidores potentes). La monitorización de los inmunosupresores provee datos suplementarios para orientar el diagnóstico, sin dar un diagnóstico definitivo. La presencia de anticuerpos HLA preformados aumenta la probabilidad de que se trate de un ABMR agudo.

(Consenso de expertos, Up-to-date).

- Las técnicas de imagen (Eco-doppler) sirven para descartar otras causas de deterioro de función renal, pero no aportan datos específicos de Rechazo agudo mediado por anticuerpos (puede aparecer: injerto aumentado de tamaño, pérdida de la diferenciación córtico-medular, índices de resistencia elevados...).

(Consenso de expertos, Up-to-date).

- El patrón oro para el diagnóstico del Rechazo agudo 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.

(6) (Banff 2017)

6

Anticuerpos donante específicos (DSA) (I)

- Un elevado porcentaje de los pacientes en lista de espera de trasplante renal tienen anticuerpos HLA y otra proporción elevada de los mismos los desarrolla de

7 Anticuerpos donante específicos (DSA) (II)

- Cuando existe una elevada sospecha de Rechazo agudo mediado por anticuerpos (ABMR agudo) y no se detectan anticuerpos HLA, debe ampliarse la búsqueda a anticuerpos no HLA, los más importantes de los cuales són: los dirigidos frente a los antígenos endoteliales MICA, los dirigidos frente al receptor AT-1 de la angiotensina II (que son agonistas y producen RAMA con HTA grave), los dirigidos frente a la vimentina o la LG3....

(1,2,39) (Nivel de recomendación: elevado)

- Los factores fundamentales que confieren valor pronóstico a los anticuerpos en el AMBR agudo son que sean donante.específicos y su intensidad (MFI). La fijación de complemento de estos anticuerpos está fuertemente asociada a lesión y posterior pérdida del injerto.

(13, Loupy) (Nivel de evidencia bajo).

- La presencia de DSA en el momento del trasplante de origen desconocido (sin ninguno de los 3 factores de riesgo clásicos para el desarrollo de anticuerpos HLA; prueba cruzada negativa por CDC 100%, positiva por citometría 47.6%) suponen un riesgo no despreciable de ABMR agudo..

(14) (Nivel de evidencia bajo).

8

Prevención del ABMR agudo precoz: medidas generales (I)

- Evitar transfusiones de sangre.
- Caracterización exacta de los anticuerpos en receptor así como estudio cuidadoso de las compatibilidades e incompatibilidades entre donante y receptor en su caso y, en definitiva, optimizando la compatibilidad 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 PATHI (si no tiene donante vivo). O bien intentar una estrategia de desensibilización para reducir la tasa de los DSA y que el trasplante sea posible.
- Trasplante cruzado.
- Participación en programas de intercambio especiales para hipersensibilizados (PATHI, Eurotransplant acceptable mismatch program...).

(16)(Consenso de expertos) (Nivel de recomendación alto)

- La prueba cruzada virtual para cribar inicialmente a los receptores potenciales, complementada con la prueba cruzada clásica por CDC fijadora de complemento con suero reciente, son imprescindibles para minimizar el riesgo de ABMR agudo

(Nivel de evidencia elevado)

9

Prevención del ABMR agudo precoz: desensibilización (II)

- Los intentos de reducir la tasa de anticuerpos anti-HLA previamente al trasplante (**desensibilización**) con infusión de dosis elevadas de Inmunoglobulina inespecífica humana han tenido resultados contradictorios o no han podido ser reproducidos.

(16, Jordan 2004) (Nivel de evidencia bajo).

- A pesar de no haber estudios aleatorizados que lo apoyen, múltiples observaciones clínicas publicadas han convertido a la combinación de **plasmaféresis con Ig iv a dosis bajas para la desensibilización** en el tratamiento preventivo estándar (Standard of care).

(16, 48) (Nivel de evidencia bajo)

10

Prevención del ABMR agudo precoz: inducción (III)

- En cuanto a la inducción con **ATG de conejo/Anti-IL-2 (Anti-CD 25)** en general hay datos, que apoyan la utilización de ATG de conejo en pacientes con sensibilización HLA elevada (menor rechazo agudo y mejor supervivencia del injerto, 2 ensayos clínicos).

(16)

(Nivel de evidencia moderado/alto).

- Sobre **Rituximab** en inducción hay estudios de muy baja calidad que apuntan a que pueda reducir la incidencia de ABMR agudo o la producción de novo de DSA y es bien tolerado.

(16, 38, 40, 49) (Nivel de evidencia muy bajo).

- Sobre **Alemtuzumab, Bortezomib o Eculizumab** en inducción los datos publicados o comunicados todavía son de nivel de calidad muy bajo, existiendo además con frecuencia datos contradictorios o no confirmados en la literatura o incluso comunicados pero no publicados.

(16, 8, 19) (Nivel de evidencia muy bajo).

- Un planteamiento prometedor, pero de momento con un solo estudio publicado de 25 pacientes, es la utilización en inducción, 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.

(52) (Nivel de evidencia muy bajo)

- 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 agudo. También lo favorecen estrategias de eliminación del inhibidor de la calcineurina en general
(16, 21) (Nivel de evidencia moderado).
- Sobre **Belatacept** hay datos contradictorios en relación a la producción de DSA y riesgo de ABMR agudo.
(16) (Nivel de evidencia muy bajo).
- Insistencia sobre la adherencia terapéutica.
(Consenso de expertos) (Nivel de recomendación muy alto)
- Podría **resumirse en pacientes de alto riesgo en:** mantener un nivel de inmunosupresión elevado, basado en un inhibidor de la calcineurina y evitando estrategias de eliminación del ICN.
(Consenso de expertos) (Nivel de recomendación moderado)

12

Tratamiento del ABMR agudo (I)

- **Remoción de anticuerpos:** En un metaanálisis publicado recientemente, que incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados, 4 con plasmaféresis y 1 con inmunoadsorción, que compararon la remoción de anticuerpos frente a diferentes grupos control, no consiguieron demostrar un beneficio claro de la misma en supervivencia del injerto, si bien aparecía una tendencia al beneficio en los estudios de tiempo de seguimiento más largo y una tendencia al no beneficio en los estudios de tiempo de seguimiento más corto.

(42) (Nivel de evidencia elevado)

- **Plasmaféresis e Ig iv:** En un metaanálisis publicado recientemente, que incluyó 2 estudios observacionales retrospectivos de cohortes que incluían tanto ABMR agudo como ABMR crónico mostraron resultados contradictorios sobre la supervivencia del injerto de esta combinación.

A pesar de este bajo nivel de evidencia, múltiples publicaciones lo consideran el tratamiento estándar del ABMR agudo (standard of care) y lo utilizan de grupo control comparador de otros tratamientos.

(42, 16) (Nivel de evidencia muy bajo).

- **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. Se ha puesto de manifiesto que el número de pacientes era bajo y el tiempo de seguimiento solo de 1 año. Indirectamente demostraba la eficacia de un protocolo de plasmaféresis+Ig iv con un 95% de supervivencia del injerto en las 2 ramas. (42, 47, 37, 31) (Nivel de evidencia moderado)

Otro estudio aleatorizado pediátrico que enfrentó RTX+ATG de conejo frente a ATG de conejo sola tampoco demostró beneficio adicional en supervivencia de injerto del grupo con RTX (42) (N.E. bajo/moderado).

Seis estudios retrospectivos de cohortes anteriores, con muchas limitaciones metodológicas, sí que mostraron 5 de

13

Tratamiento del ABMR agudo (II)

- **Bortezomib:** Sólo hay 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. Y estudios observacionales con muy poco número de pacientes.

(42) (Nivel de evidencia muy bajo)

- **Inhibidores del complemento:** Hay un estudio aleatorizado de inhibición de C1 en RAMA 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 ABMR agudo (sí en ABMR crónico). Sí observaciones puntuales.

(25, 42, 9, 17, 18, 26) (Nivel de evidencia muy bajo).

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

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

(10) (Nivel de evidencia: muy bajo)

- **Puede resumirse el global en:** esteroides+plasmaféresis+Ig iv±rituximab. (+ATG conejo solo si signos de rechazo celular grave: vascular...).

- (42, 16, 35, Consenso de expertos) (Nivel de evidencia bajo)

14

Tratamiento del ABMR agudo (III)

Un grupo ha desarrollado y validado **un índice pronóstico** para predecir la supervivencia del injerto después de un episodio de ABMR agudo. 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).

(55) (Nivel de evidencia bajo)

15

Tratamiento del ABMR agudo (III)

- ALGORITMO DIAGNÓSTICO.
- DIAGRAMA TERAPÉUTICO Y DESENSIBILIZACIÓN. Propuesta:
- Esteroides: 250-500 mg iv x3 los días 1-2-3 del tratamiento.
- PF: 6 sesiones en 2 semanas, con albúmina/PPL: L-X-V o Ma-J-Sa (1 VP).
- Ig iv: 1 dosis después de cada 1-2 sesiones de plasmaféresis de 100-200 mg/Kg iv.
- RTX: Opcional. 0-1-2 dosis. Si se da una al final. Si se dan 2, una al inicio y una al final. Dejar pasar 2-3 días sin PF después de la 1ª dosis de RTX. 200-375 mg/m² SC
- ATG: solo si Rx vascular y/o muy grave. 1.00-1.25 mg/kg. 3-5 dosis. No rebasar 5-6mg/Kg totales.
- Profilaxis habituales.

2 Epsus

XXXX	XXX	XXX	XXXX	XXXX	XXXX
Xxxx	Xxxx	Xxxx	Xxxx	Xxxx	Xxxx