



Proyecto Prometeo II

MONITORIZACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL:
¿TIENE IMPACTO CLÍNICO?
MONITORIZACIÓN HISTOLÓGICA

Monitorización Histológica

Grupo 2

Portavoz: **Francesc Moreso**

Juan J. Amenábar

Carmen Bernis

Laura Cañas

José F. Crespo

Natividad Calvo

Patricia Delgado

Roberto Gallego

Emilio Rodrigo

Manuel A. Rodríguez

M^a Luisa Suárez

Ramon Vilalta

¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

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

Tan JC et al. J Am Soc Nephrol 2009

Evidencia de nivel Alto

¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

- Una valoración conjunta en el donante de los datos clínicos (hipertensión arterial, creatinina sérica > 150 mmol/L, muerte por ictus) e histológicos (glomerulosclerosis $> 10\%$, fibrosis intersticial) presenta una buena predicción (AUC 0.81-0.84) de presentar función subóptima al año del trasplante (FGR estimado < 25 mL/min/1.73 m²) o de fracaso del injerto a 5 años. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido validado para decidir qué órganos no son adecuados para trasplante.

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

Evidencia de nivel Alto

¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

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

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

Evidencia de nivel Alto

¿Cuándo realizar trasplante renal dual?

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

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

Evidencia de nivel Alto

¿Es necesario realizar biopsia renal pre-implante?

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

Opinión

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

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

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

Seron D. Kidney Int 2007. Nanakivell B. N Eng J Med 2003

Leaucher C. The Lancet 2013. Loupy A. J Am Soc Nephrol 2015

Hill GS. J Am Soc Nephrol 2011. Moreso F. Am J Transplant 2006

Gelens A. C J Am Soc Nephrol 2012

Evidencia de nivel alto

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

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

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

Evidencia de nivel alto

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

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

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

Evidencia de nivel bajo

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

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

Rush DN. Am J Transplant 2007

Evidencia de nivel alto

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

- Las pautas basadas en CsA se asocian a mayor progresión de la FI/AT que las pautas de tratamiento libres de anticalcineurínicos (AZA, i-mTOR o belatacept). No existen diferencias entre TAC e i-mTOR.
- La toxicidad crónica por CsA contribuye a la progresión de las lesiones crónicas aunque las lesiones no son específicas.
- La progresión de la vasculopatía del Tx es menor en los pacientes que reciben i-mTOR que en los pacientes tratados con TAC.

Flechner S. Am J Transplant 2004

Mota A. Am J Transplant 2004

Vincenti F. N Eng J Med 2005

Spanoudj R. Am J Transplant 2011

Larson TS. Am J Transplant 2006

Evidencia de nivel alto

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

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

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

- En los pacientes con anticuerpos anti-HLA preformados, el diagnóstico de rechazo subclínico (inflamación de la microcirculación con/sin depósitos de C4d) es frecuente (10-70 %), se asocia con la aparición de glomerulopatía del trasplante, progresión de la FI/AT y de la vasculopatía del trasplante y fracaso del injerto.

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

Evidencia de nivel alto

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

- En el trasplante ABO incompatible (ABOi) las biopsias de protocolo muestran habitualmente (>80%) depósitos de C4d que no se asocian con cambios morfológicos de rechazo mediado por anticuerpos.

Evidencia de nivel alto

- En el trasplante ABOi la incidencia de rechazo subclínico celular es elevada y aumenta a lo largo del seguimiento.

Evidencia de nivel moderado

Haas M. Am J Transplant 2006

Setoguchi K. AmJ Transplant 2008

Oettl T. Nephrol Dial Transplant 2009.

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

- El tratamiento del rechazo celular subclínico con pulsos de corticoesteroides puede mejorar la evolución del injerto.

Evidencia de nivel moderado

- El tratamiento de los episodios de rechazo humoral subclínico (PP + IgIV ± Rituximab) puede mejorar la evolución del injerto.

Evidencia de nivel bajo

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

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

- Los pacientes que presentan episodios de rechazo agudo (clínico o subclínico), tienen más riesgo de presentar cambios crónicos (FI/AT con inflamación, glomerulopatía del trasplante) en las biopsias de protocolo posteriores y un riesgo más elevado de pérdida del injerto.

Moreso F. Am J Transplant 2006
Heilman JR. AmJ Transplant 2011
Bauchman TN. Transplantation 2012
El Ters M. Am J Transplant 2013
Moreso F. Transplantation 2012
Wiebe C. Am J Transplant 2012

Evidencia de nivel moderado

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

- La ausencia de signos de rechazo en una biopsia antes de la suspensión permite eliminar los corticoides con seguridad.
- La suspensión de los ICN en injertos con inflamación subclínica se asocia a episodios de rechazo agudo, aparición de DSA *de novo* y progresión de la FI/AT.
- La conversión de ICN a i-mTOR precoz en pacientes con ausencia de signos de rechazo no modifica la progresión de la FI/AT.

Gottli E. J Am Soc Nephrol 2014

Hazzan M. Transplantation 2006

Hricik DE. J Am Soc Nephrol 2015

Heilman RI. Transplantation 2012

Rostanig L. Am J Transplant 2015

Evidencia de nivel alto

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

- La nefropatía IgA recurre de forma subclínica en el 32% de los injertos a los 2 años. La tasa de pérdida del injerto por esta causa es baja (3%).
- La glomerulonefritis membranosa recurre en el 42% de los injertos. La biopsia de protocolo permite un diagnóstico precoz e instaurar tratamiento específico (Rituximab).

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

- La monitorización de la viremia para el virus del poliovirus BK se correlaciona estrechamente con la aparición de nefropatía BK (viremias inferiores a 4 log no se acompañan de nefropatía y viremias superiores a 5.26 log se asocian a nefropatía).

Evidencia de nivel alto

- En los casos con viremia entre 4 y 5.26 log la realización de una biopsia para conocer si existe nefropatía BK puede ayudar a reducir la inmunosupresión.

Evidencia de nivel bajo

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

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

Monitorización histológica

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

Monitorización histológica

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

Monitorización inmunológica e histológica

