

## GRUPO 3

# Diagnóstico y tratamiento del Rechazo Humoral Crónico

Madrid, 30-Nov y 1-Dic 2018

# INTRODUCCION

---

- Presentación clínica en forma de disfunción subaguda, proteinuria.
- Aparición tardía, generalmente más allá del año del trasplante
- Mal pronóstico; diagnóstico tardío y mala respuesta al tratamiento
- Causa importante 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 ABMRc

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

H. E. FEUCHT<sup>1\*</sup>, E. FELBERT, M. J. GOKEL, G. HILLEBRANDS, U. NATTERMANN, C. BROCKMEYER, E. HELD<sup>2</sup>, G. RIETHMÜLLER, W. LAND<sup>3</sup> & E. ALBERT<sup>1\*\*</sup> *Medizinische Klinik Innenstadt, Institut f. Immunologie, Institut f. Pathologie, Nephrologie, Abtlg. Medizinische Klinik I, Abtlg. f. Transplantationschirurgie, Klinikum Großhadern, and \*\*Medizinische Kinderpoliklinik, University of Munich, Germany*

**1991 – Asociación depósito C4d con rechazo agudo humoral**

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

SHAMILA MAUYYEDI,<sup>1\*</sup> PATRICIA DELLA PELLE,<sup>2</sup> SUSAN SAIDMAN,<sup>3</sup> A. BERNARD COLLINS,<sup>4\*</sup> MANUEL PASCUAL,<sup>5</sup> NINA E. TOLKOFF-RUBIN,<sup>6</sup> WINFRED W. WILLIAMS,<sup>6</sup> A. BENEDICT COSMI,<sup>7\*</sup> EVELINE E. SCHNEBERGER,<sup>8</sup> and ROBERT B. COLVIN<sup>9</sup> *<sup>1</sup>Pathology, Surgery, and Medicine Services and <sup>2</sup>Immunopathology and <sup>3</sup>Transplantation Units, 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**

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 REGELE,<sup>1</sup> GEORG A. BÖHMIG,<sup>1</sup> ANTIJE HABICHT,<sup>1</sup> DANIELA GOLLOWITZER,<sup>1</sup> MARTIN SCHILLINGER,<sup>1</sup> SUZANNE BOETTNER-SCHALLER,<sup>1</sup> ANDRINO M. HERNANDEZ,<sup>1</sup>

*American Journal of Transplantation 2014; 14: 272–283  
Wiley Periodicals Inc.*

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

Meeting Report

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

**2013 – ABMR C4d negativo**

*American Journal of Transplantation 2007; 7: 519–526  
Blackwell Munksgaard*

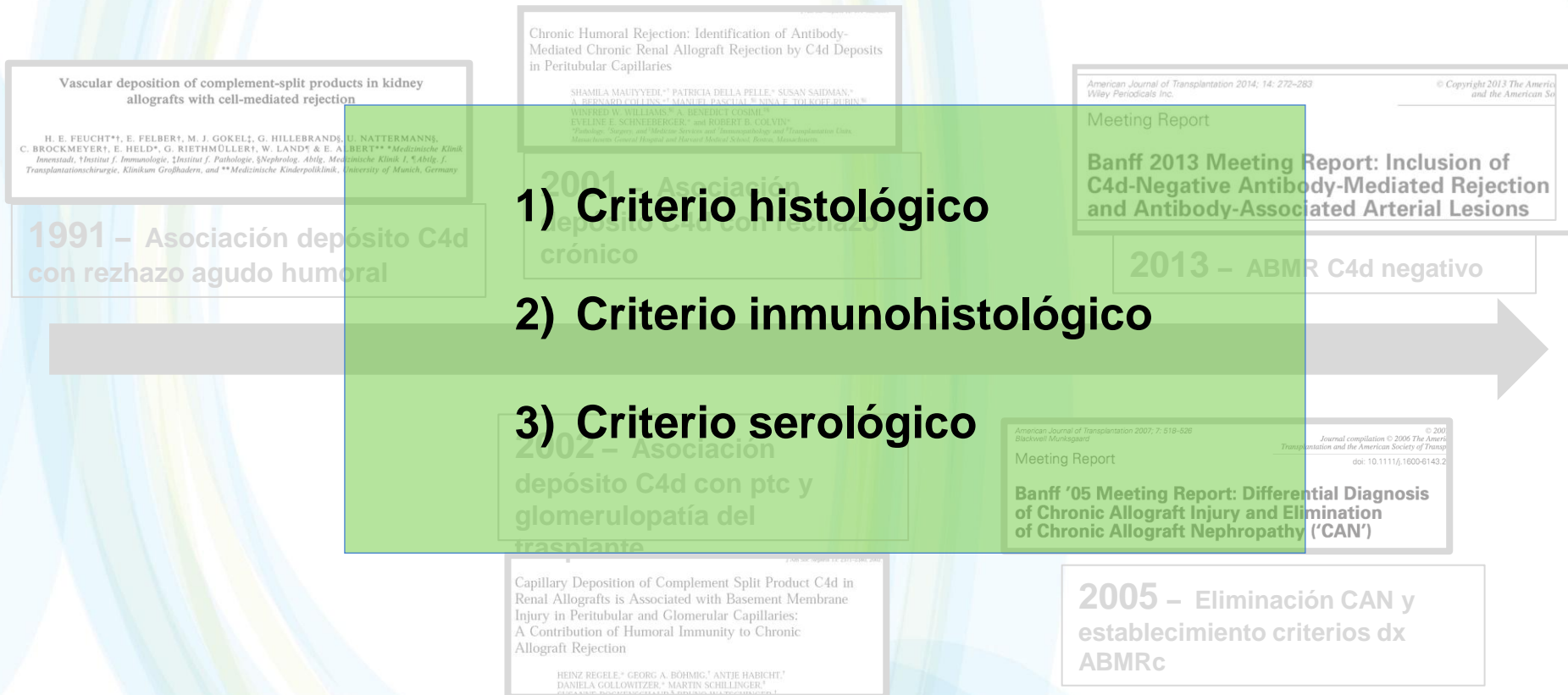
© 2006  
Journal compilation © 2006 The American Society of Transplantation and the American Society of Organ Transplantation  
doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01432.x

Meeting Report

**Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN')**

**2005 – Eliminación CAN y establecimiento criterios dx ABMRc**

# Evolución del diagnóstico de ABMRc



# Cambios relevantes en los criterios diagnósticos del ABMRc : Banff 2013

- **No se requiere la presencia de 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 (MVI) moderada (g+ ptc  $\geq$  2)**. Se Establece este umbral en la MVI 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 por IF en secciones congeladas, o C4d> 0 por IHC en secciones de parafina)
- **Inclusión de arteritis de la intima (v1,v2)** como criterio diagnóstico del rechazo humoral activo, que además se asocia con un peor pronóstico (generalmente rechazo mixto, es raro en ABMR solo)
- Se añade como criterio diagnóstico histológico en el ABMRc la presencia de glomerulopatía del trasplante precoz observada en ME (cg1a o cg1b)



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

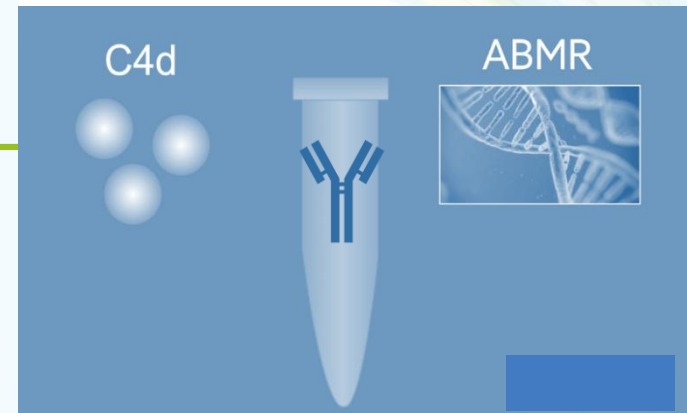
# Estudios que validan la clasificación Banff 2013

- De Serres et al.: Evalúa evolución clínica (pérdida injerto o duplicación creat) utilizando Banff 2007 VS. Banff 2013 centrado en MVI, 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 asociacion con los end-points, mientras que el criterio g+ptc no fue predictor
- Gupta et al.: Aproximación molecular (PBTs) para validar el umbral de (g+ptc)  $\geq 2$ ; N = 356
  - ✓ g+ptc  $\leq 1$  No asociación con PBTs asociados a ABMR
  - ✓ g+ptc  $\geq 2$  Asociación con PBTs asociados a ABMRs
- Gimeno et al.: Comparar cambios Banff 2013 (vs. 2007) en relación al diagnóstico ABMRc
  - ✓ N = 73 –Dx ABMR 40% Banff 2007 Vs. 74% Banff 2013 ( $p=.006$ )
  - ✓ Diagnóstico más preciso, menos casos de “sospechosos ABMR”

Gupta A et al. Kidney Int 2016;8:217-25  
Haas M et al. AJT 2016 May;16(5):1352-7  
De Serres et al. AJT 2016 May; 16(5)1516-25  
Haas M et al. AJT 2011; 11: 2123–2131  
Gimeno et al. NDT 2016 Nov;31(11):1938-46.

## 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. Haas<sup>1</sup> | A. Loupy<sup>2</sup> | C. Lefaucheur<sup>3</sup> | C. Roufosse<sup>4</sup> | D. Glotz<sup>3</sup> | D. Seron<sup>5</sup> | B. J. Nankivell<sup>6</sup> | P. F. Halloran<sup>7</sup>  | R. B. Colvin<sup>8</sup> | Enver Akalin<sup>9</sup> | N. Alachkar<sup>10</sup> | S. Bagnasco<sup>11</sup> | Y. Bouatou<sup>2,12</sup>  | J. U. Becker<sup>13</sup> | L. D. Cornell<sup>14</sup> | J. P. Duong van Huyen<sup>2</sup> | I. W. Gibson<sup>15</sup> | Edward S. Kraus<sup>16</sup> | R. B. Mannon<sup>17</sup> | M. Naesens<sup>18</sup> | V. Nickleit<sup>19</sup> | P. Nickerson<sup>20</sup> | D. L. Segev<sup>21</sup> | H. K. Singh<sup>19</sup> | M. Stegall<sup>22</sup> | P. Randhawa<sup>23</sup> | L. Racusen<sup>11</sup> | K. Solez<sup>24</sup> | M. Mengel<sup>24</sup>



- 1 Asociación entre el TCMR e i-IFTA : Rechazo celular crónico activo**
- 2 Rechazo humoral : Progreso en el diagnóstico molecular y alternativas al criterio de presencia DSA para el diagnóstico**

# Nuevos criterios diagnósticos Banff 2017

## Chronic active ABMR criteria

- 1. Histologic evidence of chronic tissue injury
  - 1) Cg>0 (si no TMA o GN) incluyendo cg1a (EM)
  - 2) Severa multilaminación membrana basal capilar peritubular
  - 3) Nueva aparición fibrosis intimal arterial (excluyendo otras causas)
  
- 2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including:
  - 1) C4d positivo en ptc
  - 2) g+ ptc  $\geq 2$  (si no GN) --- Si TCMR se necesita al menos g  $\geq 1$
  - 3) **Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated**
  
- 3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens).  
**C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA, however thorough DSA testing, including testing or non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met.**

\* Eliminación de la categoría “sospechoso ABMR”

# Alternativas a DSA para el diagnóstico ABMR

➤ Útil en casos con lesiones ABMR crónico con MVI  $\geq 2$  o C4d positivo CON DSA NEGATIVO

• Altamente recomendado analizar presencia anticuerpos no-HLA

✓ **REFERENCIAS PARA LISTADO DE GENES** a diagnóstico ABMR, pero

altamente específicos de presencia de anticuerpos clonales específicos cuando

ABMR–Adam <sup>a</sup>	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, Roufousse 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–Roufousse	Use of quantitative real time polymerase chain reaction to assess gene transcripts associated with antibody-mediated rejection of kidney transplants. Dominy KM, Roufousse 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.

2013 en  
ones de  
diagnóstico

# Recomendaciones para el uso diagnóstico molecular en el rechazo humoral 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

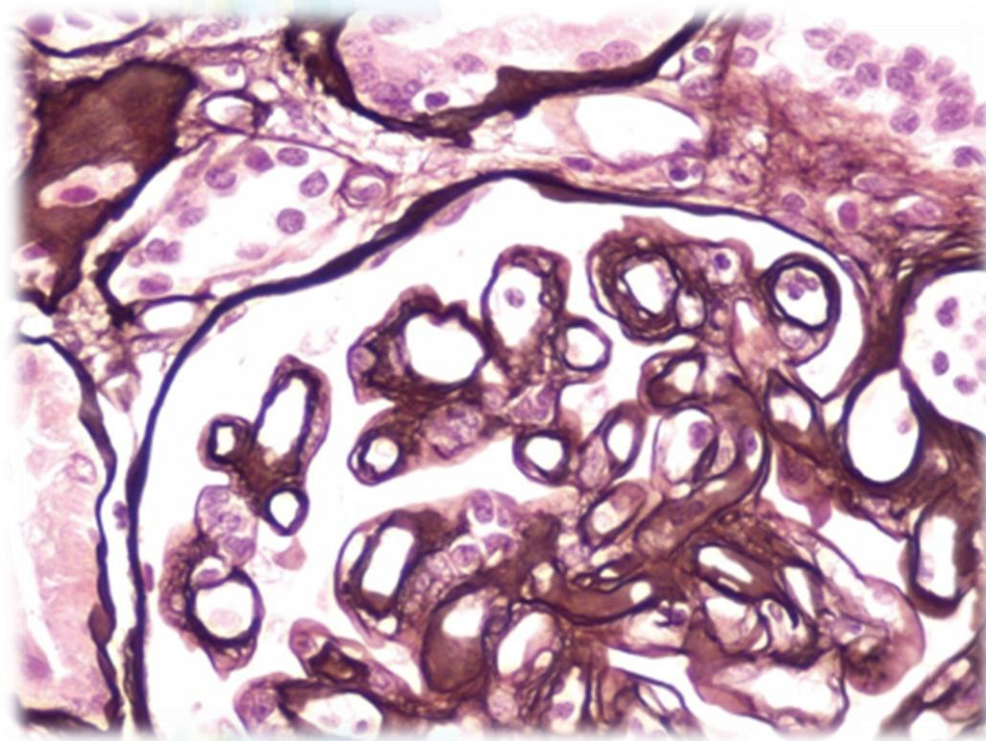
# RECOMENDACIONES

---

- Criterios de Banff 2017 para el diagnóstico de rechazo humoral 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, aun cumpliendo 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 ABMRc

- 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	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
Piñero 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: 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 + Igliv + RTX G2: 6MP + Igliv	12 meses	NR	Mejor G1 (RTX) (32% vs. 15% p=.02)	G1,G2= ↓ DSA, mejoría i,t,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) **Seqo= 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 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
<b>Serie de casos</b>										
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 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, persistant 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 grupp G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2,3=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) 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 + 6MP (12) o ATG (2)	24 meses	NR		Mejoría GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría histo 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+ptc24 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

# Estudios ABMRC Rituximab

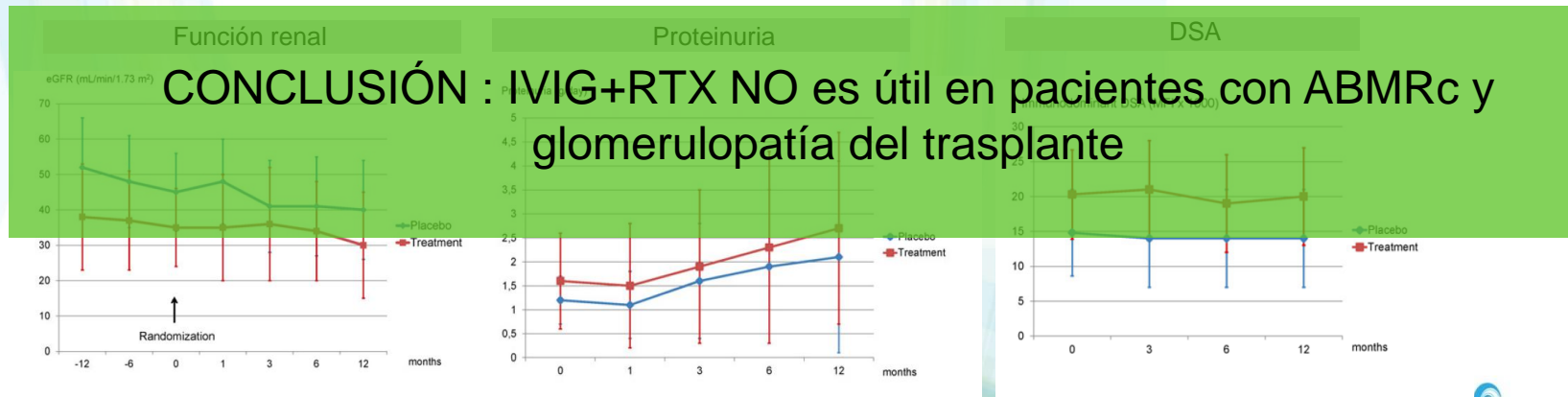
Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
Moreso et al. (2018)	6 centros esp. (2012–2015)	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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
Piñeiro 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: 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,t,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) **Seqo= 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 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
<b>Serie de casos</b>										
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 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, persistant 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 grupp G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2,3=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) 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 + 6MP (12) o ATG (2)	24 meses	NR	Mejoría GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría histo 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+ptc2 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

# Estudios ABMRC Rituximab

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
Piñeiro 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: 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 + Igliv + RTX G2: 6MP + Igliv	12 meses	NR	Mejor G1 (RTX) (32% vs. 15% p=.02)	G1,G2= ↓ DSA, mejoría i,t,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) **Seqo= 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 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
<b>Serie de casos</b>										
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 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, persistent 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 grupp G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2,3=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) 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 + 6MP (12) o ATG (2)	24 meses	NR		Mejoría GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría histo 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+ptc2 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

# Ensayo clínico randomizado doble ciego

- Pacientes con ABMRc (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, 11 vs. 12)



# Estudios de cohortes retrospectivos

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
Piñeiro G. et al. (2018)	Unicéntrico. H Clínic 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: 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 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,t,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) **Sesgo= 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 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

# Series de casos

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Series de casos</b>										
Muller et al. (2018)	Unicéntrico. Suiza (2007–2012)	ABMRc Banff 2013	12		RTX + Prednisona	12 meses	NR	NR	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, persistent 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 grupp G1 con TCMR, pérdida mitad injertos	G1= Eliminación DSA (no DQ); G2,3=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) 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 + 6MP (12) o ATG (2)	24 meses	NR		Mejoría GFR q no se mantiene al final estudio 50% no mejoría histo 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≥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 (estudios Colvin)	4		RTX + IVIG	12 meses	NA	NA	Mejoría función en los 4 tras 6m. Descenso MFI en 2/4	1 toxicidad pulmonar

# Rituxuximab – 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  
Wahrman 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 ABMRc

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
Eskandary 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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
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, Bx lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
<b>Serie de casos</b>										
Dlmg 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 p<.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 iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, C4d pos)		1	Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses despues : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, Bx 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)	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	PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX;11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaquetopenia; 1/11 neuropatía periférica reversible


# Bortezomib y ABMRc

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
Eskandary 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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
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, Bx lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
<b>Serie de casos</b>										
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 p<.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 iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, C4d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses despues : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, Bx 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)	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		PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX;11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaquetopenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

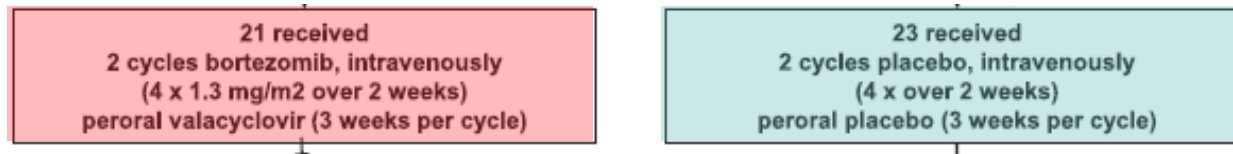
# Bortezomib y ABMRc

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
Eskandary 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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
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, Bx lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
<b>Serie de casos</b>										
Dlmg 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 p<.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 iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, C4d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses despues : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, Bx 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)	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		PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX;11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaquetopenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

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

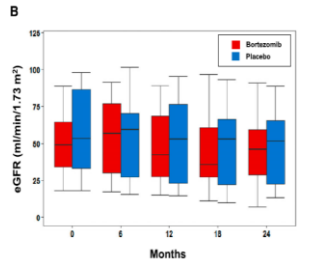
Farsad Eskandary,<sup>1</sup> Heinz Regele,<sup>2</sup> Lukas Baumann,<sup>3</sup> Gregor Bond,<sup>1</sup> Nicolas Kozakou,<sup>1</sup> Markus Wahrmann ,<sup>1</sup> Luis G. Hidalgo,<sup>4</sup> Helmuth Haslacher,<sup>5</sup> Christopher C. Kaltenbacher,<sup>1</sup> Marie-Bernadette Aretin,<sup>6</sup> Rainer Oberbauer,<sup>1</sup> Martin Posch,<sup>3</sup> Anton Staudenherz,<sup>7</sup> Ammon Handisurya,<sup>1</sup> Jeff Reeve,<sup>8</sup> Philip F. Halloran,<sup>1</sup> and A. Böhmig<sup>1</sup>

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

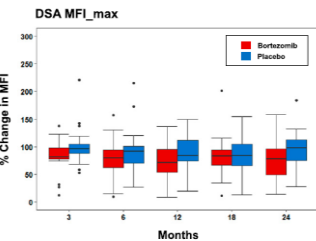


- N=14 ABMR agudo ; N=28 ABMR crónico (Banff 2013)
- No diferencias entre grupos

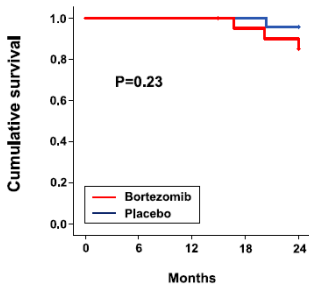
# BORTEJECT



GFR : 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)

## Biopsias seguimiento 24 meses

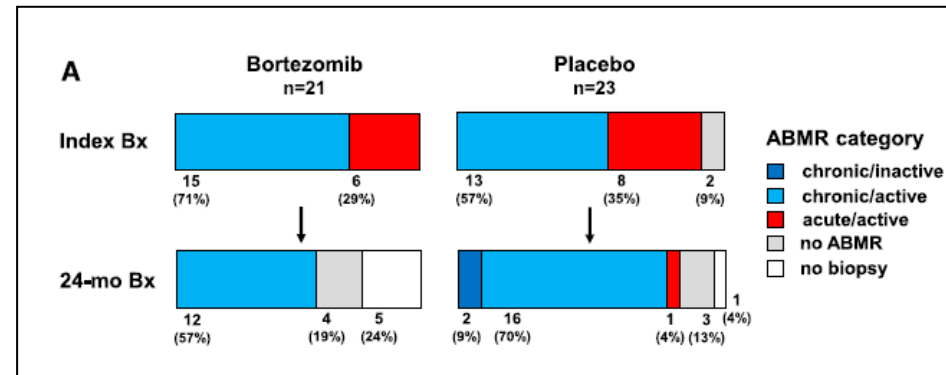


Table 5. AEs in relation to trial treatment

Parameter <sup>a</sup>	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)

# Bortezomib y ABMRc

Estudio	Localización (año)	Criterios inclusión	Grupo Ttm	Grupo Control	Tratamiento	Periodo estudio/ F-	Resultados			
							Supervivencia paciente	Supervivencia injerto	Función injerto/DSA	Efectos adversos
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>										
Eskandary 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
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>										
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, Bx lesiones igual	G2: No efectos secundarios significativos
<b>Serie de casos</b>										
Dlmg 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 p<.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 iDSA (DQ) y menos descenso DSA	Toxicidad GI y hematológica
Schwaiger et al. (2010)	Alemania (2010)	ABMRc Banff 2009 (cg3, g2,IFTA1, C4d pos)	1		Paso Csa A TAC (+MMF) + RTX y IVIG. No rta 6 meses despues : Bortezomib + corticoides	3 meses	NR	NR	↓ DSA, mejoría prot. Peor GFR, Bx 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)	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		PF + IVIG +/- 18 (78%) RTX;11 (49%) bortezomib (ABMR refractario).	24 meses	NR		Bortezomib no se asoció a mejoría	4/11 Plaquetopenia; 1/11 neuropatía periférica reversible

# Resumen Bortezomib ABMRc

---

- Estudios de baja calidad y muy heterogeneos que hacen difícil extrapolar 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 plasmaticas “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 ABMRc

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

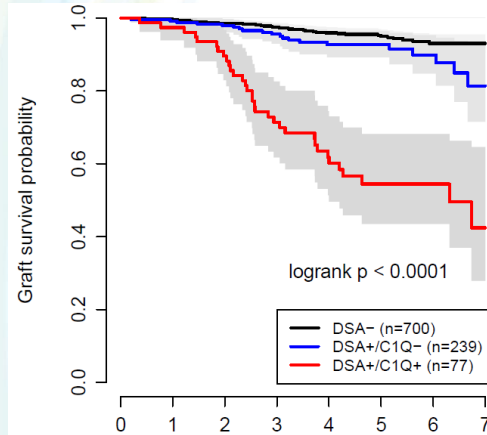
- Evaluar la eficacia de Bortezomib junto con corticoides + PF + IVIG en el tratamiento del ABMRc
- Inicio reclutamiento : Nov 2015. Fin estudio 2020
- **Inclusión** : Pacientes con biopsia con rechazo humoral crónico activo (De novo DSA + g+ptc>2 ± cg>0 y <3)
- **Randomizados a** 1) Bortezomib (2 ciclos) + 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

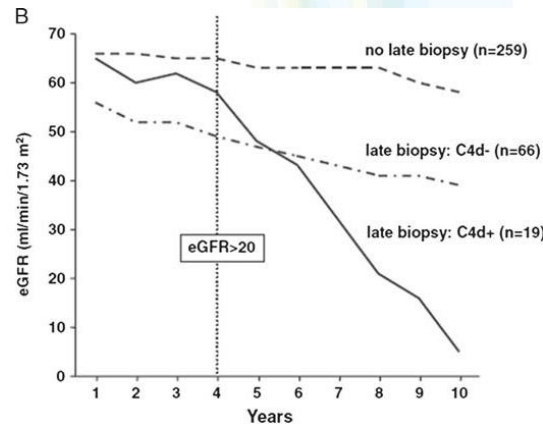
---

# El complemento y rechazo humoral crónico

- Existe evidencia suficiente que demuestra la implicación del complemento en el rechazo crónico humoral y la pérdida del injerto



Loupy A et al. NEJM 2013



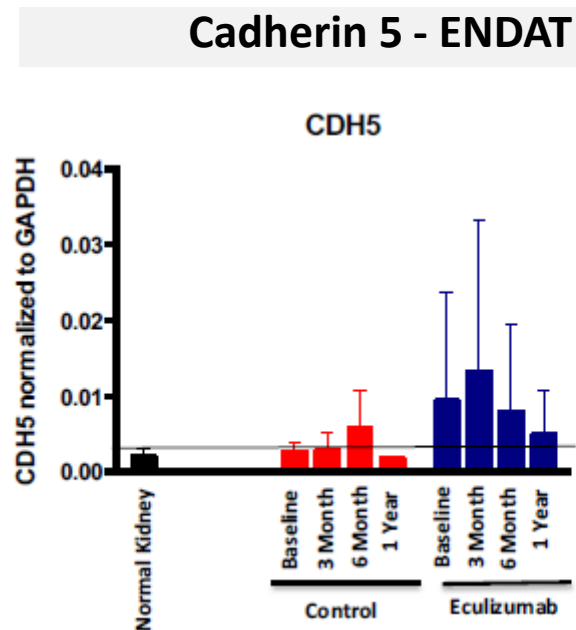
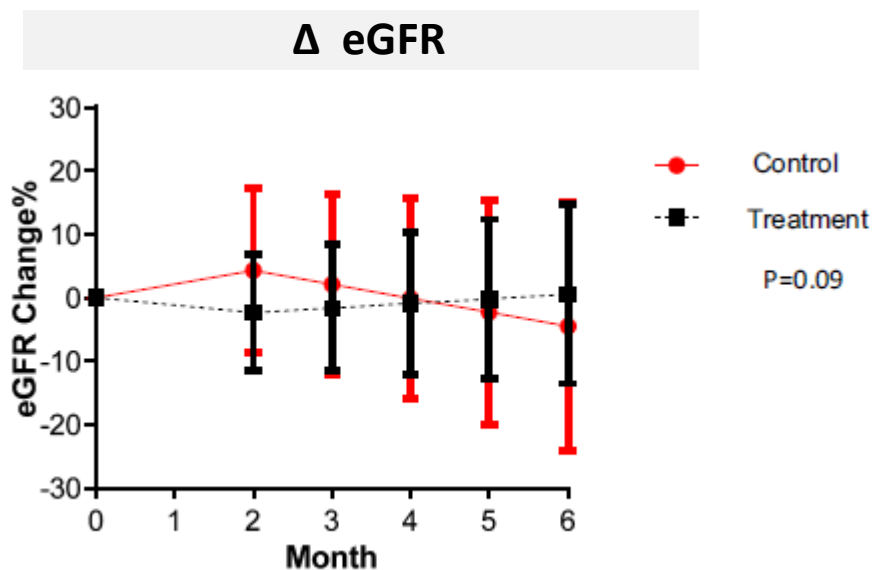
Eskandary et al. Trials 2014

- DSA fijadores de complemento se han asociado a más MVI, TG, inflamación ti
- Todo esto sugiere que el bloqueo de la vía clásica del complemento puede ser una estrategia adecuada para el tratamiento ABMRc
- 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)

# Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial

S. Kulkarni<sup>1,2,\*</sup>, N. C. Kirkiles-Smith<sup>3</sup>,  
Y. H. Deng<sup>4</sup>, R. N. Formica<sup>1,2</sup>, G. Moeckel<sup>5</sup>,  
V. Broecker<sup>6</sup>, L. Bow<sup>1</sup>, R. Tomlin<sup>1</sup> and  
J. S. Pober<sup>3,5</sup>

- N = 15 ; 10 tratamiento i 5 Controles
- Diagnòstic cABMR > 6 Mo postTR
- Eculizumab 6Mo + seguimiento 6Mo VS. No tratamiento
- Análisi 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 standard
  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.

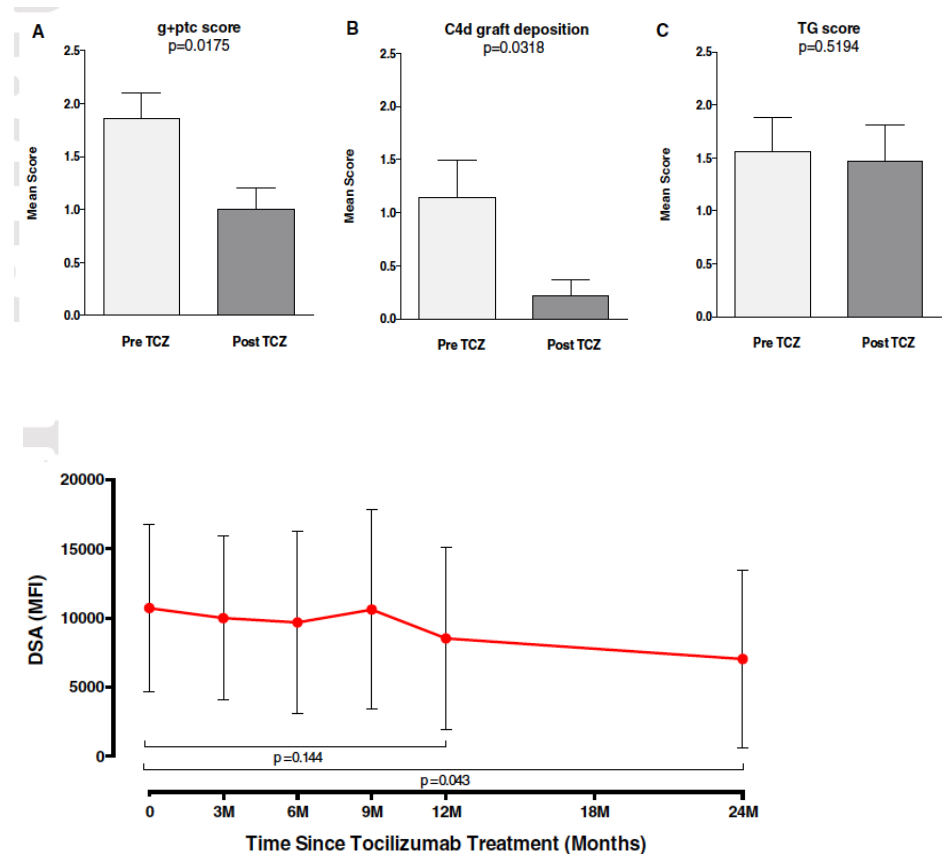
# Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients

J. Choi<sup>1,\*</sup>, O. Aubert<sup>2</sup>, A. Vo<sup>1</sup>, A. Loupy<sup>2</sup>,  
M. Haas<sup>3</sup>, D. Puliya<sup>1</sup>, I. Kim<sup>1</sup>, S. Louie<sup>1</sup>,  
A. Kang<sup>1</sup>, A. Peng<sup>1</sup>, J. Kahwaji<sup>1</sup>, N. Reinsmoen<sup>3</sup>,  
M. Toyoda<sup>4</sup> and S. C. Jordan<sup>1</sup>

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

1

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

- 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)

2

<a href="#">Clazakizumab for Chronic and Active Antibody Mediated Rejection Post-Kidney Transplant</a>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Antibody-mediated Rejection</b></li><li>• Kidney Transplant; Complications</li><li>• Transplant Glomerulopathy</li><li>• (and 3 more...)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drug: Clazakizumab</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intervention Model: Single Group Assignment</li><li>• Masking: None (Open Label)</li><li>• Primary Purpose: Treatment</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cedars-Sinai Medical Center Los Angeles, California, United States</li></ul>
--	---	--	---	--

- 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 humoral 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 de ABMRc. 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 ABMRc, pero se necesitan ensayos clínicos que evalúen su eficacia

# RECOMENDACIONES

---

- No recomendamos el uso de Rituximab + IVIG en el tratamiento del rechazo humoral crónico cuando existe glomerulopatía del trasplante (A)
- No existe evidencia suficiente para respaldar el uso de Rituximab en el tratamiento de rechazo humoral crónico cuando no existe glomerulopatía del trasplante, por lo que no recomendamos su tratamiento de forma sistemática (C).
- 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 ABMRc 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 (C)
- Dado que no existe un tratamiento efectivo para el rechazo humoral crónico, recomendamos promover estrategias para prevenir su aparición; evitando incompatibilidades en el momento del trasplante, promover la adherencia, no eliminar el inhibidor de la calcineurina (C)



**¡MUCHAS GRACIAS!**

Organizado por



Con la colaboración de

