



Proyecto Prometeo II: Monitorización en el trasplante renal: ¿tiene impacto clínico?

GRUPO 1

Monitorización inmunológica

Conclusiones

TOTAL ARTÍCULOS ASIGNADOS=50

MJ Pérez-Sáez
Alcalá de Henares, 23-24

Índice:

BLOQUE 1. Monitorización Ac anti-HLA y no HLA

1. Definición, aparición e impacto en supervivencia del injerto
2. Tipos de Anticuerpos HLA
3. Inmunosupresión y Anticuerpos
4. Anticuerpos no HLA

BLOQUE 2. Monitorización de la respuesta T

5. Immuknow
6. ELISPOT

BLOQUE 3. Monitorización de la respuesta B

BLOQUE 4. Microarrays

BLOQUE 5. Otros marcadores

BLOQUE 1

Monitorización Ac antiHLA y no HLA

1. Definición, aparición e impacto en la supervivencia del injerto

Los DSA pueden aparecer *de novo* en cualquier momento tras el TR, dependiendo del riesgo inmunológico del paciente, tipo de inmunosupresión recibida, punto de corte de MFI establecido, etc. **(nivel de evidencia ALTO)**

- En pacientes de bajo riesgo con triple terapia IS la incidencia es baja (2-10% al año)
- Aunque la cinética de aparición es variable, suelen detectarse en el 1er año postTR, y mayoritariamente son de clase II (DQ)

El número de HLA MM y los episodios de RA (así como otros factores como el re-TR, la no adherencia, la edad joven, el sexo femenino) se han asociado con mayor aparición de DSA postTR **(nivel de evidencia MODERADO)**

La aparición DSA podría preceder en meses (incluso años) el daño histológico – microinflamación- y la alteración de función renal **(nivel de evidencia BAJO)**

BLOQUE 1

1. Monitorización Ac antiHLA y no HLA Definición, aparición e impacto en la supervivencia del injerto

- En TR, los DSA *de novo* se asocian a mayor incidencia de RA y peor supervivencia del injerto (**nivel de evidencia MODERADO-ALTO**)
 - Este impacto parece ser independiente del RA (**nivel de evidencia BAJO**)
 - La influencia de los Ac antiHLA NO DSA en la supervivencia del injerto no está clara
- El impacto en la supervivencia del injerto parece ser mayor de los DSA clase II que aparecen de manera tardía (**nivel de evidencia BAJO**)
- Una MFI inicial elevada, un aumento durante los primeros 24 meses postTR y la persistencia de los DSA *de novo*, se asocian a peor función renal (**nivel de evidencia MODERADO**)

BLOQUE 1

2. Tipos de Anticuerpos

Monitorización Ac antiHLA y no HLA

- La capacidad de fijar complemento de los Ac antiHLA se asocia a mayor capacidad patogénica de los mismos (**nivel de evidencia MODERADO**)
 - La afinidad por C1q de los Ac se asocia a peor pronóstico en sv del injerto (**nivel de evidencia MODERADO**). Aquellos con peor supervivencia son los C1qNEG que pasan a C1qPOS
 - Los Ac que fijan C1q presentan MFIs más altas (**nivel de evidencia MODERADO-ALTO**)
 - El tipo de Ac (IgG1 y 3) se asocia a peor pronóstico en supervivencia del injerto (**nivel de evidencia MODERADO**)
 - La afinidad por C3d de los Ac se asocia a peor pronóstico en supervivencia del injerto (**nivel de evidencia BAJO**)

BLOQUE 1

3. Inmunosupresión y Anticuerpos

Monitorización Ac antiHLA y no HLA

- La suspensión de ICN (sin conversión a imTOR) de manera precoz (dentro de los 6 primeros meses postTR) se asocia a mayor aparición de RA y DSA *de novo* (**nivel de evidencia MODERADO-ALTO**)
- La minimización de TACROLIMUS en la pauta IS triple (TAC, MMF, PDN) no ha demostrado mayor incidencia de DSA *de novo* (**nivel de evidencia BAJO**)
- La conversión de ICN a imTOR precoz (<1 año, 3-4 mes) se asocia con mayor aparición de de DSA *de novo* (**nivel de evidencia MODERADO**)
- La conversión de ICN a imTOR tardía (>1 año) se asocia con mayor aparición de DSA *de novo*, especialmente en aquellos pacientes con Ac pre-conversión (**nivel de evidencia BAJO**)
- La conversión a una pauta libre de ICN debería realizarse en pacientes de bajo riesgo inmunológico, sin Abs pre-TR y con monitorización estrecha de los Abs (**nivel de evidencia BAJO**)
- No existe evidencia científica sobre la combinación TAC-imTOR y la aparición de DSA

BLOQUE 1

4. Anticuerpos no-HLA Monitorización Ac antiHLA y no HLA

- Existen estudios que han relacionado la presencia de Ac no HLA (anti-endotelio o anti-R1 de la AT-II) con peor supervivencia del injerto
 - La presencia combinada de Ac antiHLA y no HLA parece conferir peor supervivencia del injerto (**nivel de evidencia BAJO**)
 - No existe evidencia suficiente que soporte la monitorización de Ac no HLA de rutina

BLOQUE 1

Monitorización Ac antiHLA y no HLA

5. Recomendaciones monitorización

· CÓMO:

- Los Ac antiHLA deben determinarse mediante técnica de fase sólida en plataforma Luminex® (**nivel de evidencia ALTO**), realizándose screening y Single Antigen si éste es positivo
- Se considerarán positivos si la MFI es >1000, siendo el significado dudoso si la MFI se encuentra entre 500-1000 (**nivel de evidencia BAJO**) – **No obstante y dada la variabilidad interlaboratorio, se consensuará la definición de DSA conjuntamente con el Servicio de Inmunología**
- Ante el hallazgo de un DSA, se sugiere realizar una técnica complementaria de fijación de complemento ya que podría ayudar a la toma de decisiones (**nivel de evidencia BAJO**)
- Ante el hallazgo de un DSA *de novo*, se valorará la realización de una biopsia renal (**nivel de evidencia BAJO**)
- En la presencia de AMR o RA vascular con ausencia de Ac anti-HLA detectados o resistentes a tratamiento, se recomienda la búsqueda de AECA (MICA, MICB) o de Ac Anti receptor 1 de AT-II (**nivel de evidencia BAJO**)

BLOQUE 1

Monitorización Ac antiHLA y no HLA

5. Recomendaciones monitorización

- CUÁNDO y a QUIÉN

- Se debe estratificar el riesgo inmunológico de los pacientes y realizar un seguimiento midiendo los Ac antiHLA en suero acorde con este riesgo (**nivel de evidencia BAJO**)

1. Pacientes de BAJO RIESGO, se recomienda un mínimo de 2 mediciones, a los 3 meses y a los 12 meses
2. Pacientes de ALTO RIESGO, se recomienda aumentar la frecuencia de determinación del DSA
3. Asimismo, se recomienda la determinación de Ac antiHLA y/o el aumento en la frecuencia de determinación ante diferentes situaciones como disfunción del injerto, rechazo agudo (pre y post), ante el planteamiento de cambio de IS (pre y post), si existen niveles erráticos de IS o sospecha de no adherencia, etc.

BLOQUE 2

Monitorización respuesta T

1. Immuknow[®], ELISPOT T y Otras

- No hay suficiente evidencia para recomendar realizar sistemáticamente Immuknow[®] a los pacientes trasplantados para monitorizar la respuesta T
- El ELISPOT T es una técnica validada, con un valor predictivo negativo alto, por la cual se identifican células T memoria reactivas frente al donante (**nivel de evidencia ALTO**). No obstante, a falta de estudios prospectivos randomizados, no existe suficiente evidencia para recomendar realizar sistemáticamente ELISPOT T a los pacientes trasplantados para monitorizar la respuesta T
- Otras técnicas como la caracterización de subpoblaciones linfocitarias son descriptivas y se encuentran en fase de experimentación/validación

BLOQUE 3

Monitorización respuesta B

- Existen diferentes técnicas que permiten tanto la identificación de subpoblaciones linfocitarias B como la evaluación de la funcionalidad de las células B. El papel de las células B en la respuesta aloinmune parece no estar limitado a la producción de Ac (nivel de evidencia BAJO)
- No obstante, estas técnicas se encuentran en fase de experimentación/validación por lo que no existe evidencia suficiente que soporte la monitorización de la respuesta B posTR

BLOQUE 4

Microarrays

- Se ha relacionado la determinación de distintos genes en sangre periférica con la posibilidad de RA/Tolerancia inmunológica
 - En este sentido, resultados preliminares de modelos concretos (kSORT) y a la espera de estudios prospectivos randomizados, apuntan a una buena correlación con rechazo agudo (**nivel de evidencia BAJO-MODERADO**)

BLOQUE 5

Otros predictores

- Se han descrito biomarcadores serológicos y en orina con capacidad predictiva de RA:
 - Las citocinas CXCL-9, CXCL-10 y CXC en orina han sido determinadas como predictoras de inflamación, elevándose semanas antes de un rechazo agudo, aunque no son específicas **(nivel de evidencia MODERADO)**
 - Otros marcadores como la IL-2 y el IFN-G podrían considerarse dentro de un modelo multivariante predictivo de RA (nivel de evidencia BAJO)

Comentarios