

Protocolo de tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos activo en trasplante renal.

Hospital de Clínicas. Montevideo- Uruguay.

Autores: G Rivas², V Marcalain², I Rodriguez², J Prieto³, J Medina³, J Santiago¹, R Astesiano¹, M Seija¹, O.Noboa¹, M Nin¹,

¹Centro de Nefrología. ²Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional. ³Cátedra de Enfermedades infecciosas

Se recomienda **realizar biopsia renal** antes de iniciar el tratamiento en una situación clínica de sospecha de rechazo agudo, a menos que dicha maniobra demore significativamente el inicio del tratamiento.

Se utiliza la **clasificación de Banff** vigente para establecer el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos y clasificarlo. En la actualidad, el criterio temporal se ha sustituido por un criterio histológico y patogénico. Dicha clasificación se revisa cada 2 años, la última actualización se realizó en 2019. Se reconocen 2 categorías patogénicas de rechazo: mediado por células T y mediado por anticuerpos; agregando el término rechazo mixto cuando coexisten ambos. Los cambios mediados por anticuerpos se pueden dividir en rechazo mediado por anticuerpos activo y rechazo mediado por anticuerpos crónico.

Rechazo mediado por anticuerpos activo: para establecer el diagnóstico definitivo se requiere de la presencia concomitante de los 3 aspectos enunciados en la tabla 1. En caso de presentar 2 de 3 debería establecerse el diagnóstico de sospecha de rechazo agudo mediado por anticuerpos

Tabla 1. Criterios diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos activo. Banff 2019

Lesiones histológicas (≥1)	● Daño tubular agudo (NTA sin otra causa que lo explique) ● Inflamación de la microcirculación (capilaritis y/o glomerulitis) $g > 0$ and/or $ptc > 0$), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, en presencia de rechazo por células T, infiltrado borderline o infección $ptc \geq 1$ sol no es suficiente y se requiere de glomerulitis en forma concomitante. ● Arteritis ($v > 0$) ● Microangiopatía trombótica (sin otra causa que lo explique)
-------------------------------	---

Evidencia latente de interacción entre anticuerpos endotelio (≥ 1)	● C4d 2(+) linear en más del 25% en IF y de cualquier intensidad en IHQ. ● Inflamación moderada de la microvasculatura, capilaritis más glomerulitis al menos g1 + ptc1 ● Mayor expresión de transcritos / clasificadores de genes en la biopsia asociado con rechazo mediado por anticuerpos si está completamente validado
Evidencia serológica	● Anticuerpos anti HLA ● Anticuerpos no HLA

El rechazo mediado por anticuerpos activo subclínico hace referencia al hallazgo en las biopsias de seguimiento de una histología característica de rechazo activo, en ausencia de disfunción del injerto con un reconocido rol como factor pronóstico.

Se sugiere realizar **estudio para determinar la presencia de anticuerpos**, screening de anticuerpos anti HLA, idealmente con estudio de especificidad.

Frente a un episodio de rechazo activo optimizar la inmunosupresión. Frente a cualquier tipo de rechazo se debe analizar si la inmunosupresión es inadecuada, ya sea inmunosupresión insuficiente por minimización por parte del equipo médico o por mayor reactividad de la respuesta inmune del paciente o por la no adherencia del paciente. Los niveles plasmáticos de Tacrolimus < 5 ng/ml y el uso de dosis de Micofenolato < 500 mg/día se han asociado a mayor riesgo de rechazo. Por tanto, frente a un episodio de rechazo se debe valorar aumentar la inmunosupresión de mantenimiento. En caso de estar con ciclosporina se plantea cambiar a Tacrolimus alcanzando niveles próximos a 10 ng/ml. Mientras que si recibía Azatioprina se plantea cambiar por micofenolato para evitar la recurrencia del rechazo, así como reintroducir los corticoides, si no los recibía.

El **tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos** activo se realiza con metilprednisolona, recambio plasmático terapéutico e inmunoglobulina polivalente. Se valorará en cada caso el uso de Rituximab. (Figura 1)

- Bolos de metilprednisolona, a dosis de 3 bolos entre 250 mg y 1 gramo. Días 0, 1 y 2.
- Recambio plasmático terapéutico dosis objetivo de 200 a 250 ml/kg de plasma del paciente. El recambio plasmático se puede realizar mediante plasmaféresis convencional o plasmafiltración.
- Inmunoglobulina polivalente endovenosa a dosis de inmunomodulación de 1 gr/kg luego de finalizado el tratamiento con recambios plasmáticos terapéuticos.
- Rituximab a dosis de 375 mg/m², en el tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos activo, valorando el riesgo infeccioso en cada caso.
- En caso de rechazo mixto y/o arteritis significativa valorar el uso de globulina antitrombótica a dosis acumulada 4 – 6 mg/kg dosis total.

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Pulsos MP (250 - 500 mg)														
RPT (200 - 250 mg/kg)														
Igiv (2 g/kg))														
RTX (375 mg/m2)														
ATG (1-1.5 mg/kg sí > V1)														

MP Metilprednisolona
RPT Recambio plasmático terapéutica
 *Se puede realizar mediante plasmaféresis convencional o plasmafiltración
Igiv Inmunoglobulina polivalente (dosis inmunomodulación) 2g/kg)
RTX (Rituximab 375 mg/m2 72 hs post RP/Igiv
ATG (globulina antitímocítica) sí hay daño vascular significativo

Inmunosupresión se debe evitar IS de baja intensidad y el esquema debe incluir ICN
 *Tacrolimus niveles objetivo 10 ng/ml

Profilaxis CMV, TMP/SMX, candidiasis oral, VHB/VHC (serología previa)

Figura 1. Esquema de tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos activo

Recambios plasmáticos terapéuticos. Los diversos estudios muestran beneficios cuando se logra recambiar un total de 200 a 250 ml/kg de plasma del paciente. En cada procedimiento se recomienda recambiar entre 1 a 1.5 volémias plasmáticas. Se utiliza como fluido de reposición albúmina al 4% y suero fisiológico.

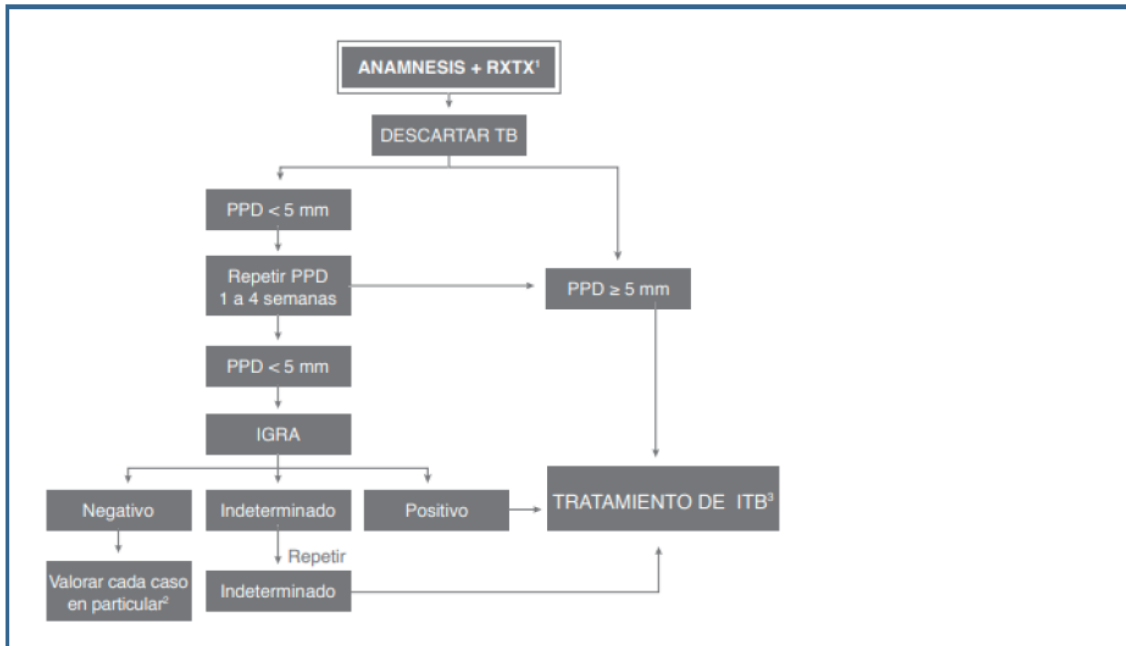
El número de procedimientos a realizar es variable durante un periodo de 7 a 14 días. Se sugiere realizarlos en días alternos en combinación con gamaglobulina post RPT, a dosis de 0,1 g/k.

Profilaxis infecciosa en el contexto del tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos.

Paso 1: Revisar y eventualmente actualizar esquema de vacunación:

- Vacuna neumoco 13 y 23
- Vacuna influenza anual
- Vacuna VHB a todo paciente HBsAg negativo y antiHBc negativo (con dosificación de anticuerpos de superficie mayores a 10 UI/ml)
- DTPa

Paso 2: Revisar y eventualmente realizar screening de Infección tuberculosa latente.



Adaptado de Guía Nacional del Manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales Uruguay 2016.

Capítulo 6. Jimena Prieto. Tuberculosis en receptores de Trasplante de órgano sólidos

Paso 3. Prevención

1. **Prevención de Citomegalovirus.** Se recomienda realizar control con cargas seriadas de CMV y tratamiento anticipado los primeros 3 meses luego del tratamiento de rechazo. Se recomienda durante éste período la transfusión de productos celulares leucorreducidos en los pacientes con status de citomegalovirus donante receptor IgG negativo/negativo durante los primeros 6 meses y reevaluar.
2. Se recomienda realizar **screening de BK virus** los primeros 3 meses post tratamiento.
3. **Prevención para Pneumocystis jirovecii :** TMP SMX forte (800/160) asociado a ácido folínico 15 mg v/o Lunes, miércoles, viernes durante 12 meses.
4. **Tratamiento Infección tuberculosa latente** de estar indicada - El tratamiento debe hacerse con isoniácida 5 mg/kg v/o día (máximo 300 mg) durante 9 meses. Se debe suplementar con piridoxina 10- 50mg/día.
5. **Prevención de Hepatitis B de estar indicada** - Realizar serología con Anti HBs, Ag HBs y anti HBc para VHB a todos los pacientes. Se recomienda realizar serologías para hepatitis previo al uso de Rituximab.
6. **Profilaxis de candidiasis orofaríngea.** Miconazol 20 mg en gel 2 buches 2 veces por día por 15 días

Ag HBs	Anti HBs	Anti HBc	Status	Conducta
-	-	-	Naive	Vacunar Medir Anti HBs al mes de finalizada inmunización Objetivo Anti HBs > 10 UI/ml
+	-	+/-	Replicación activa	ADN VHB basal Tratamiento antiviral &
-	+	+	Pasada	Profilaxis antiviral
-	-	+	VHB oculta Falso +	Vacunar y realizar ADN VHB basal Si Anti HBs es + y ADN VHB es negativo: profilaxis antiviral Si ADN VHB basal es positivo : tratamiento antiviral &

Reactivación: ADN VHB > 1 log 10 0 > 2000 IU/ml

Profilaxis antiviral : Tenofovir 300mg día durante 18 meses ajustado al filtrado glomerular. Que se extiende a indicación de por vida por ser pacientes trasplantado con indicación de inmunosupresores.

Esta debe iniciarse idealmente previo al inicio del Rituximab.

(Opción alternativa es el Entecavir que no contamos al momento en Uruguay)

& Este grupo de pacientes debe discutirse caso a caso el tratamiento antiviral y el momento en el que se podrá iniciar el tratamiento con Rituximab o dosis mayores a 20 mg de prednisona.

Bibliografía

Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group.; 2020. doi:10.1097/TP.0000000000003095

Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Transplantation. 2010;89(6):644-645. doi:10.1097/TP.0b013e3181d62f1b

Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11):1627-1648. doi:10.1517/14656566.2015.1056734

Parajuli S, Aziz F, Garg N, et al. Therapeutic apheresis in kidney transplantation: An updated review. World J Transplant World J Transpl. 2019;9(6):2019-2103.

Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose ivig in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009;9(5):1099-1107. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02591.x

Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. Transplant Rev. 2017;31(2):87-95. doi:10.1016/j.trre.2017.01.002

Sautenet B, Blanco G, Büchler M, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. Transplantation. 2016;100(2):391-399. doi:10.1097/TP.0000000000000958

Bailly E, Ville S, Blanco G, et al. An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. Transpl Int. 2020;33(7):786-795. doi:10.1111/tri.13613

Sellarés J, Nefrología S De, Vall H, Crónico R, Por M. Diagnóstico y tratamiento del rechazo crónico mediado por anticuerpos. 2019.

Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: Focus on current indications and long-term immunological side effects. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(10):1601-1608. doi:10.1093/ndt/gfw368.

	Revisado por
Nombre	José Santiago , Mariana Seija, Gabriela Rivas, Jimena Prieto
Fecha	15.11.2020

Protocolo de desensibilización peri-trasplante renal.

Autores: , G Rivas², V Marcalain², I Rodríguez², J Prieto³, J Medina³, J Santiago¹, R Astesiano¹, M Seija¹, O.Noboa¹, M Nin¹,

¹Centro de Nefrología. ²Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional. ³Cátedra de Enfermedades infecciosas

Se considerarán para dicho protocolo los pacientes con **trasplante renal con anticuerpos donante específico y/o altamente sensibilizados**.

Se iniciará tratamiento con **gamaglobulinas polivalentes**. Se realizará IgG IV 400 mg/Kg primera dosis en perioperatorio, idealmente postoperatorio inmediato (si no hay sangrado mayor que diferirá la administración de la misma), se completa la dosis de 2 gr/Kg IV en 5 días.

Se iniciará **recambio plasmático terapéutico**, cuando el paciente se encuentre en oportunidad (con mínimo riesgo de sangrado) dentro de los primeros 3 a 5 primeros días del post operatorio, con objetivo de una dosis total recambiada de 200-250 ml/kg.

La reposición se realizará un tercio con plasma fresco congelado al finalizar, con estrecha vigilancia de parámetros de hemostasis y presencia de sangrado ante de cada nuevo procedimiento. En caso de que el paciente esté recibiendo hemodiálisis se coordinará en días alternos.

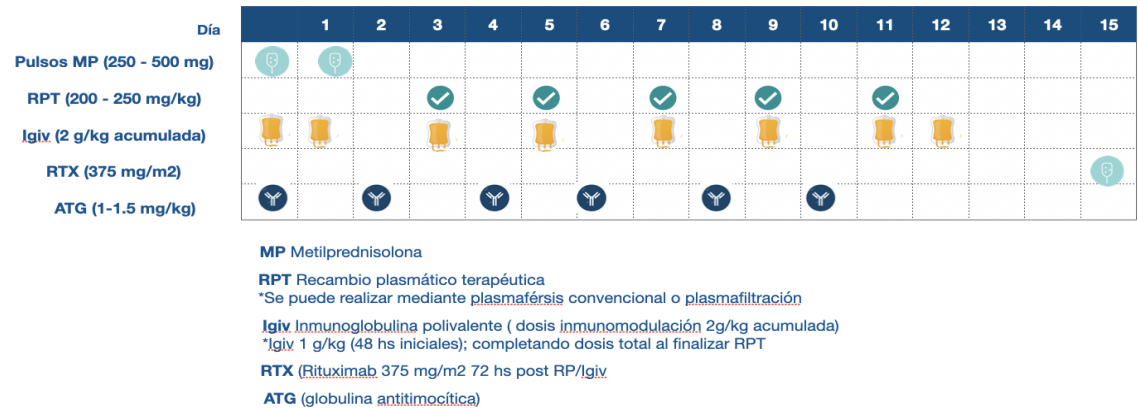
Recambio plasmático se puede realizar mediante plasmaféresis convencional o plasmafiltración. En caso de requerir hemodiálisis podría ser de utilidad realizarlas en tandem.

Se evaluará finalizada esta terapéutica el tratamiento con **Rituximab a dosis de 375 mg/m²**.

Figura 1. Esquema de protocolo de desensibilización peri-trasplante.

Se recomienda realizar **profilaxis infecciosa** igual al protocolo de tratamiento del

rechazo mediado por anticuerpos.



Inmunosupresión se debe evitar IS de baja intensidad y el esquema debe incluir ICN
*Tacrolimus niveles objetivo 10-12 ng/ml

Profilaxis CMV, TMP/SMX, candidiasis oral, VHB/VHC (serología previa)

	Revisado por
Nombre	José Santiago , Mariana Seija, Gabriela Rivas, Jimena Prieto
Fecha	15.11.2020