

.....

# ATC 2012

.....

★ American Transplant Congress ★

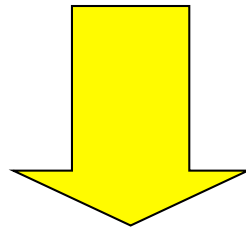
.....

02-06 | BOSTON  
★  
JUNE

.....

# Por las mejoras en las estrategias de inmunosupresión:

- Tasas de rechazo agudo han disminuido considerablemente → mejora de los resultados del trasplante a corto plazo.
- Tasas de rechazo crónico mas allá de los cinco años no han cambiado en los últimos años. El fracaso del trasplante de riñón es una de las 4 causas más comunes de enfermedad renal en estado terminal.

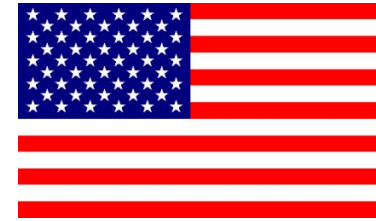


**El retorno a diálisis después de la pérdida del trasplante se asocia con una:**

- Menor calidad de vida
- Aumento de costos
- Mayor sensibilización inmunológica que puede impedir retrasplante
- Mayor riesgo de muerte.

## ***US Renal Data System data muestra que la sobrevida:***

- Pacientes con pérdida de trasplante es del 40% a 10 años
- Pacientes trasplantados es de 75% a 10 años.



## ***Canadian Organ Replacement Registry data:***

La pérdida de trasplante es un ***predictor independiente*** de mortalidad asociado a una mortalidad tres veces mayor de riesgo de muerte comparado con pacientes que mantienen la función del trasplante.



- 
- Nankivell et al. En un estudio de biopsias de protocolo describieron la historia natural de la "nefropatía crónica del injerto" en pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina pp. y estos mostraron FIAT a los 5 años.
  - Stegall et al. En un reciente estudio sobre biopsias de protocolo en pacientes con un tto inmunosupresor moderno (micofenolato mofetilo / prednisona / tacrolimus o sirolimus) mostraron sólo una leve FIAT al año y menos progresión-gravedad de FIAT a los 5 años post-trasplante.

**El grupo de Stegall también demostró que las causas subyacentes del fracaso del trasplante son:**

- En gran parte identificables
- Inmune mediada
- Potencialmente susceptibles de intervención.



**Marcadores de inmunidad constituyen un estudio esencial para la detección temprana de las respuesta inmuno-mediada y esto sería clave para mejorar el outcome a largo plazo.**

- 
1. **Normal**

---

  2. **Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6)**

Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d<sup>+</sup> y patología del injerto

    - a) **Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo**

C4d<sup>+</sup>, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej., g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios *borderline* simultáneos se consideran indeterminados
    - b) **Rechazo agudo mediado por anticuerpos<sup>a</sup>**

C4d<sup>+</sup>, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado):

      - I. NTA-like, mínima inflamación
      - II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis
      - III. Arterial, v3
    - c) **Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos<sup>a</sup>**

C4d<sup>+</sup>, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias

---

  3. **Cambios *borderline***: «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6). Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)

---

  4. **Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)**
    - a) **Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado)**
      - IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2)
      - IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3)
      - IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1)
      - IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2)
      - III. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)
    - b) **Rechazo crónico activo mediado por células T**

«Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la intima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)

---

  5. **Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica** (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos túbulo-intersticiales)

Grado

    - I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical)
    - II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical)
    - III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)

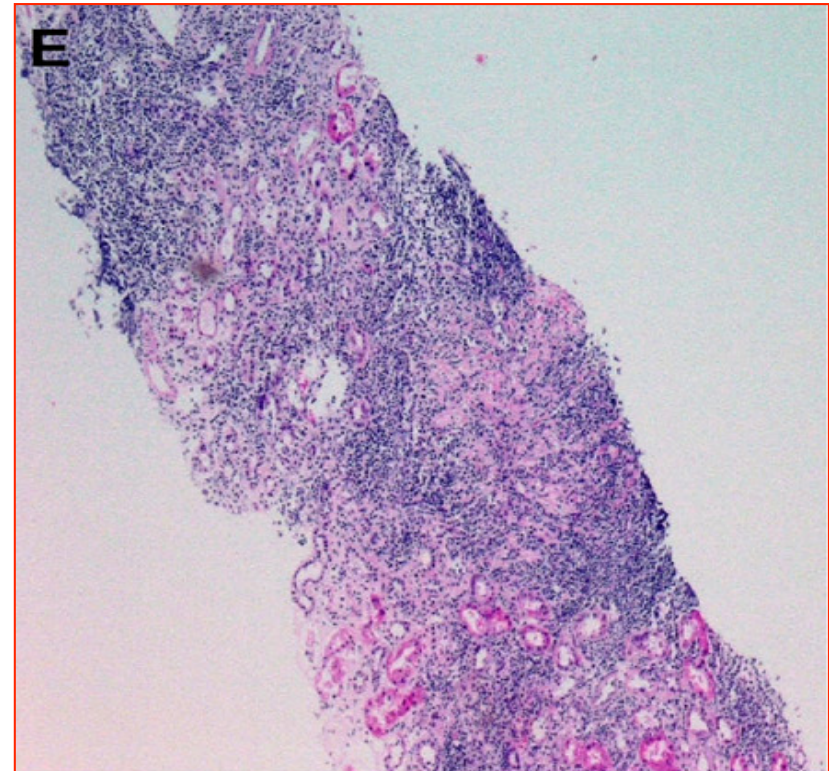
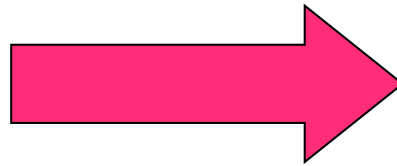
---

  6. **Otros**: cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

---

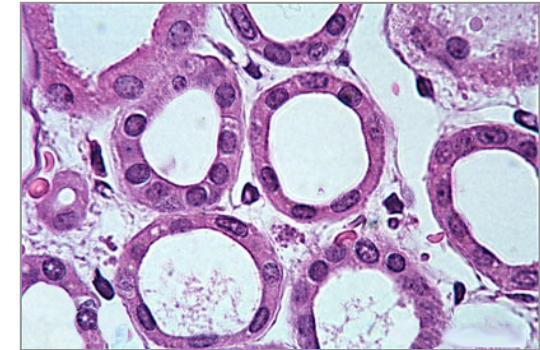
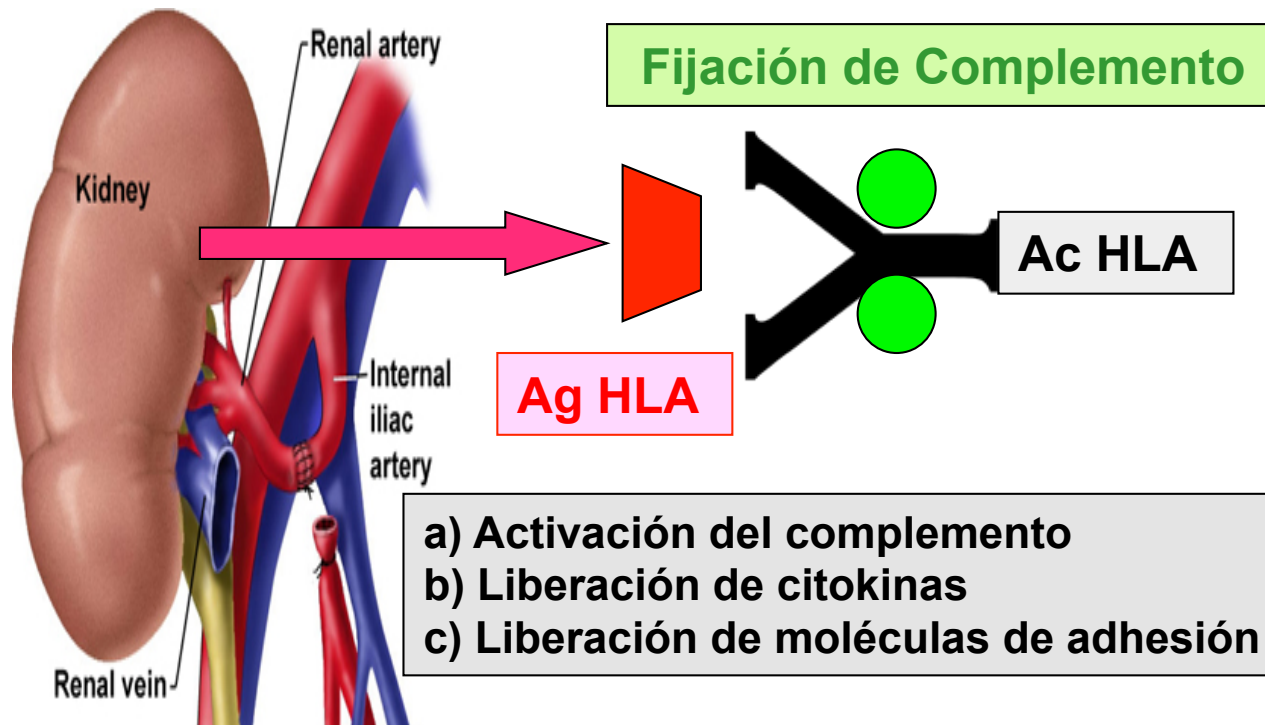
- Dependiendo de la inmunosupresión basal, la prevalencia de rechazo subclínico (Banff grado I de rechazo agudo) en que pacientes con función trasplante estable, oscila entre 4,6% -30%.
- El rechazo subclínico se correlaciona con el desarrollo de FIAT durante los primeros 5 años post-trasplante.
- Se demostró en la era de la Ciclosporina que el tratamiento del rechazo subclínico mejoraba el patrón histológico (FIAT) y los resultados funcionales.
- La inflamación crónica en las áreas de FIAT también son clínicamente significativos a pesar de la falta de inclusión en el actual clasificación de Banff.
- Es importante distinguir entre FIAT s/inflamación y FIAT c/inflamación ya que este último está asociado con una disminución de la función del riñón trasplantado y como a pérdida del trasplante.
- No hay evidencia hasta la fecha que el tratamiento de la FIAT c/inflamación mejore los resultados del trasplante.

**Por lo tanto, es importante desarrollar un medio no invasivo de seguimiento del trasplante renal, para iniciar la intervención oportuna para el rechazo sub-clínico**



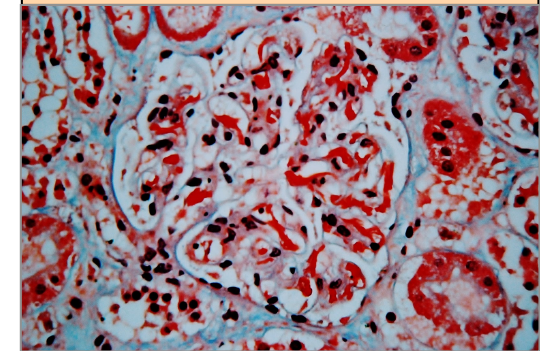
***Late...***

# Rechazo agudo



Peri tubular

Endotelio capilar glomerular



**Glomerulitis** | **Capilaritis peritubular** | **Microtrombosis** | **Necrosis de los vasos**





No se puede mostrar la imagen. Puede que su equipo no tenga suficiente memoria para abrir la imagen o que ésta esté dañada. Reinicie el equipo y, a continuación, abra el archivo de nuevo. Si sigue apareciendo la x roja, puede que tenga que borrar la imagen e insertarla de nuevo.

# Rechazo agudo celular

Cualquier célula

Célula presentadora de Ag



HLA tipo I



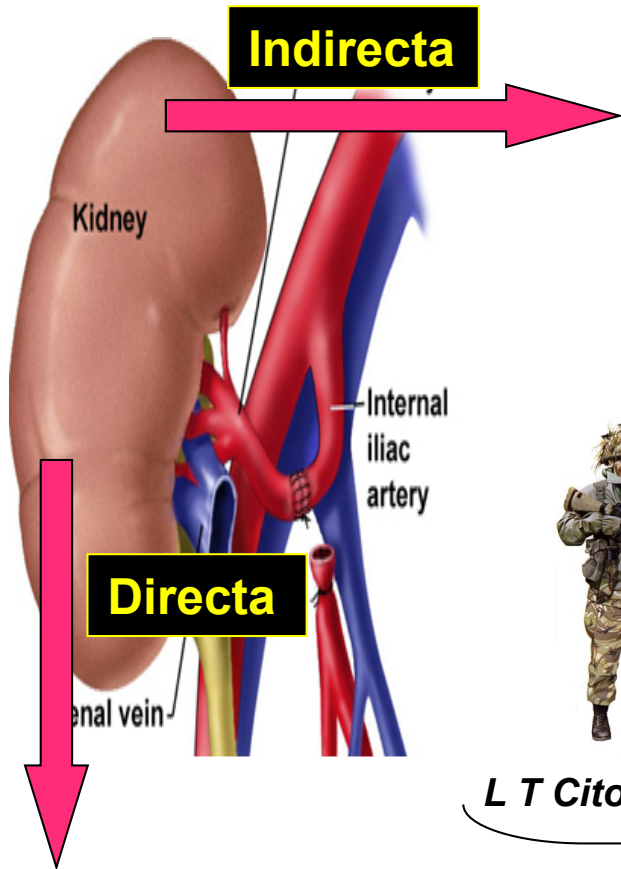
HLA tipo II

COLORELINE  
www.coloreline.org



Células T Navie

Maduran y se diferencian



L T Citotóxico



L T Helper TH-1



L T Helper TH-2

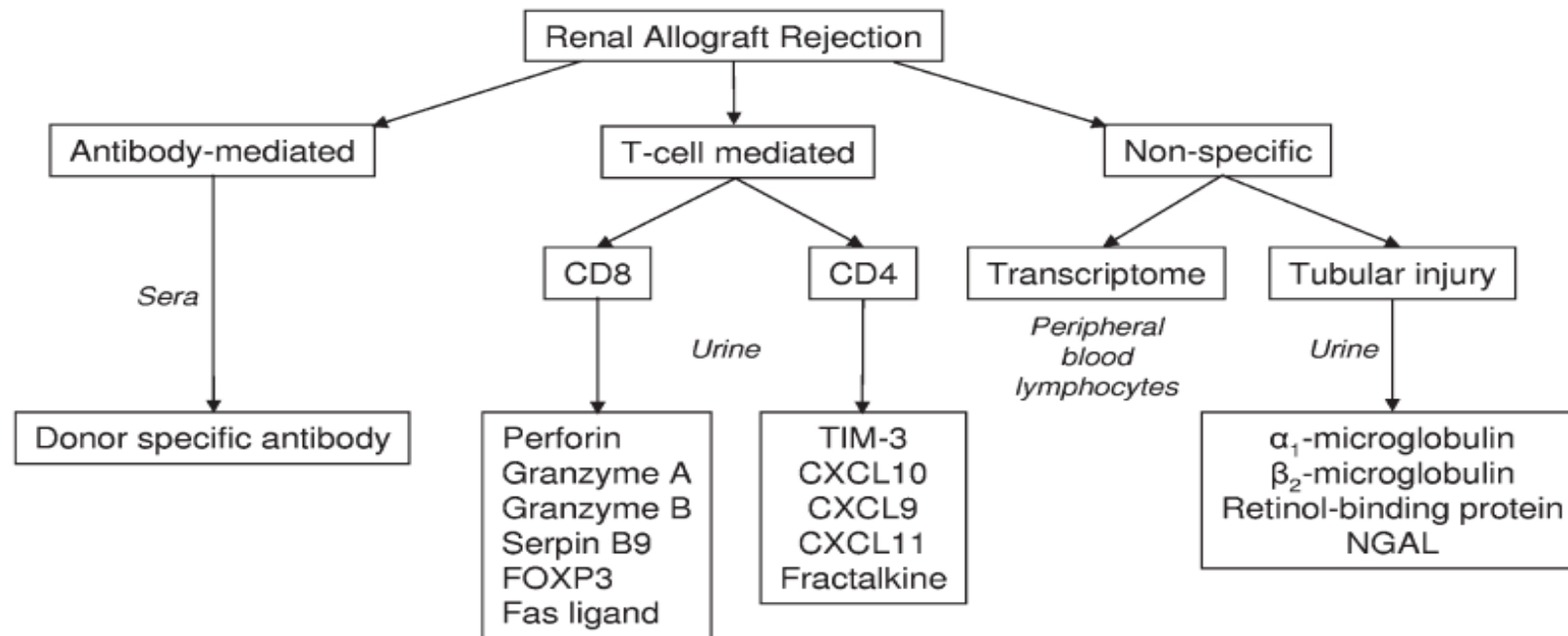


L T Reg (reguladores)

Aloantigenos en células del donante

**Muerte celular**

- Las **nuevas técnicas de diagnóstico molecular** demuestran áreas de superposición entre las respuestas de rechazo humoral y celular
- La monitorización inmune puede ser dividida en términos generales de acuerdo a la detección de mediadores de:
  - Rechazo humoral aloinmune
  - Rechazo celular aloinmune
  - Marcadores inespecíficos de lesión tubular renal



**Figure 2.** Strategies for noninvasive monitoring of renal transplants. Abbreviations: CXCL10, chemokine (C-X-C motif) ligand 10 or interferon- $\gamma$ -induced protein 10 (IP10); CXCL9, chemokine (C-X-C motif) ligand 9 or monokine induced by interferon- $\gamma$  9 (Mig); CXCL11, chemokine (C-X-C motif) ligand 11 or interferon-inducible T-cell  $\alpha$  chemoattractant (ITAC); FOXP3, forkhead box P3; TIM-3, T-cell immunoglobulin mucin-3; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

## **Biomarcadores para el riesgo de rechazo**

- **Gloor et al. demostró que el seguimiento de los Ac anti-HLA donante específicos (DSA) basales se correlacionan con el riesgo de resultados adversos de trasplante, tanto los tempranos como los tardios.**
- **La sensibilidad and especificidad del DSA para predecir rechazo mediado por Ac varia de acuerdo al metodo utilizado para su investigacion.**

**-Un Crossmatch positivo tiene una alta especificidad 97%**

**-La Citometria de flujo tiene una alta sensibilidad 91%**

**La combinacion de estos 2 test resultan en un valor predictivo positivo del 72% para detectar el rechazo Ac mediado durante el post-trasplante.**

- **El desarrollo de novo de DSA en el pos-trasplante se asocia con altas tasas de fracaso del Tx.**
- **El desarrollo de novo de DSA aparece ANTES que el rechazo de trasplante y por otro lado Wiebe et al demostro su formacion antes que aparezca la proteinuria o aumentos en los niveles de creatinina serica.**

**Estos hallazgos muestran una ventana potencial para intervenir precozmente antes que el rechazo se haya establecido en el tejido.**



**Everly et al, estudio en forma seriada los niveles de DSA durante el tratamiento de rechazo agudo de 16 pacientes. Encontro que en aquellos en los que el DSA caia  $> 50\%$  por Citometria de flujo a los 14 dias del inicio del tto mostraban una mejor sobrevida del injerto a los 21 meses.**

- **Actualmente esta estrategia de vigilancia sólo está disponible para pesquisar donantes en forma específica.**
- **Estudios futuros son necesarios para confirmar la utilidad de la búsqueda DSA seriados para la vigilancia durante la fase aguda rechazo y definir un adecuada ecuación de la relación costo-efectividad para la vigilancia de la detección de novo DSA en pacientes estables.**
- **No hay estudios hasta la fecha que hayan demostrado que el tratamiento de pacientes con un funcionamiento estable, que persiste o desarrolla de novo DSA evitará el rechazo clínico mediado por anticuerpos o la progresión del fracaso del trasplante.**

## Linfocitos T CD8



Perforinas



Perforan membrana celular  
muerte celular directa.

Granzymas A y B



Muerte celular a través de  
activación vía caspasas

## Dosaje...



RT-PCR (Reverse  
transcription - PCR)

- Estas se encuentran elevadas en pacientes con rechazo.
- Van Ham mostró que también se encontraban elevadas en el rechazo subclínico. En especial la Granzyma A con una sensibilidad del 80% y con una especificidad del 100%.
- La desventaja que estos niveles no pueden diferenciar una tubulitis de una infección por CMV.
- Curiosamente, los niveles más altos de la perforina y granzima A/B estaban presentes en el rechazo subclínica y en el rechazo Banff I A / B rechazo, pero disminuyó con el rechazo con Banff II / III.

## Linfocitos T reg



Factor de transcripción

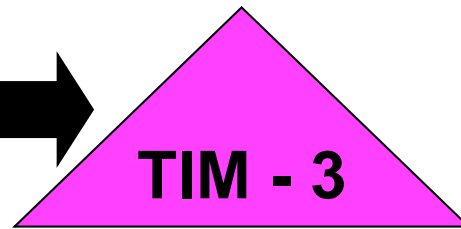
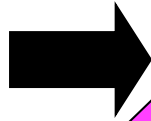
## Dosaje...



RT-PCR (Reverse transcription - PCR)

- Aumenta su concentración en el rechazo agudo sensibilidad, 90%, especificidad 73%.
- FOXP3 es también un predictor de la respuesta a los esteroides y de la falla del trasplante 6 meses después del rechazo.
- Ha mejorado rendimiento diagnóstico en comparación con la perforina, granzima B, serpina B9, y Fas ligand.
- La performance de FOXP3 para la detección de rechazo agudo puede ser mejorada con la adición de moléculas co-estimuladoras como OX40 (CD134), OX40L (CD134 ligand) y PD-1 (programmed cell death 1 molecule).
- Todo indicaría la potencial utilidad del panel.

## Linfocitos T CD4



**TIM - 3**

- Es un dominio de inmunoglobulina de las células T
- Proteína de membrana
- Se expresa en la diferenciación terminal de las células TH1

## Dosaje...

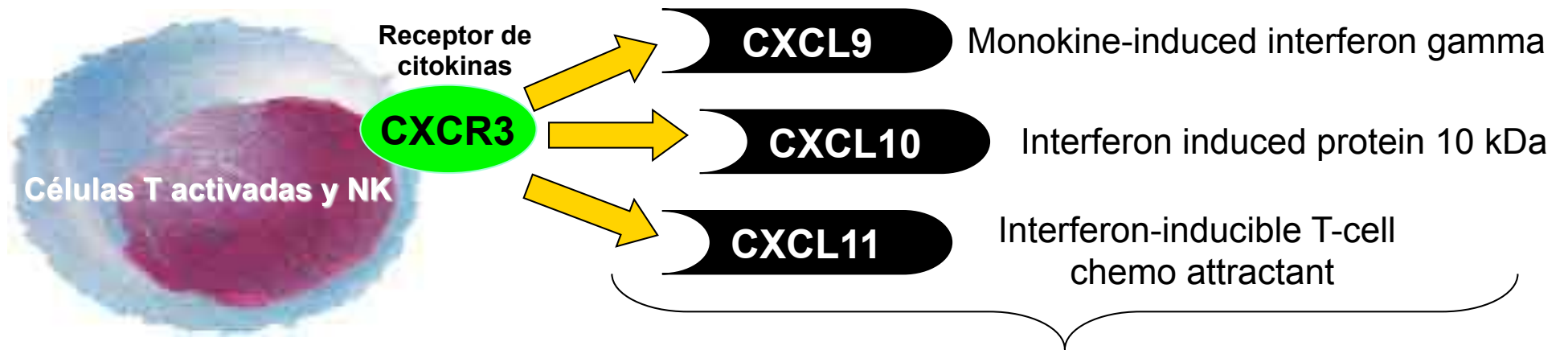


**RT-PCR (Reverse transcription - PCR)**

- Nivel urinario TIM-3 ARNm ha demostrado ser significativamente elevado en pacientes con rechazo agudo
- Es capaz de distinguir rechazo agudo en comparación con:
  - a) Necrosis tubular aguda en el establecimiento de la función del trasplante retardada
  - b) Estados patológicos (por ejemplo, FIAT)



## Proteínas



**Secretadas por células inflamatorias, células mesangiales, células tubulares involucradas en el reclutamientos de linfocitos para el rechazo de trasplante y por otro lado median la respuesta de los LT TH-1.**

**CXCL9**

En el rechazo agudo del trasplante estas 2 moléculas son altamente expresadas en el infiltrado leucocitario y en los túbulos renales.

**CXCL10**

Tienen un papel importante en la propagación de la respuesta inflamatoria inmunomediada.

Debido a ello se lo toma como un parámetro de rechazo agudo a nivel urinario.

- **El incremento urinario de la expresión de CXCL10 precede al incremento de la Cr serica.**
- **Los niveles de este son suficientemente para detectar inflamacion subyacente asociados con fenomenos de tubulitis subclinica, en el rechazo clinico y tiene la particularidad de disminuir luego del tratamiento del rechazo.**
- **El > cc. urinaria de la expresion de CXCL10 no tratado se ha asociado con fenomenos de desarrollo precoz de FIAT y disminucion de la sobrevida de trasplante a 6 meses.**
- **Asi mismo el aumento de la cc urinaria en los estudios pretrasplante se asocio a menor sobrevida.**

**CXCL9 y CXCL10 urinario muestran la mejor performance para detectar tubulitis subclinica asociada a rechazo celular.**

# ***Belatacept***

- **Inhibidor selectivo de la coestimulación, que se une al CD80 y CD86 del linfocito T bloqueando la señal 2 (vía de la coestimulación).**
- **Esta inhibición lleva a la anergia celular y a la apoptosis.**
- **En junio de 2011, la European Medicines Agency (EMA) aprobó belatacept para su uso combinado con corticoides y micofenolato para la profilaxis del rechazo del injerto en pacientes adultos que han recibido un trasplante renal.**
- **Estudios *in vitro* demostraron inhibición de la alorrespuesta con la concentración mínima de belatacept necesaria para saturar los receptores CD86.**
- **Contraindicado en pacientes con EBV – o serología desconocida.**

**Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies).**

*Transplantation 2011;91:976-83.*



***Estudio BENEFIT: se randomizaron 686 pacientes, de los cuales se trasplantaron 666 asignados en proporción 1:1:1 a los siguientes grupos de tratamiento:***

- **Terapia más intensiva (MI): n = 219 pacientes.**
- **Terapia menos intensiva (LI): n = 226 pacientes.**
- **Ciclosporina: n = 221 pacientes.**

**Todos los pacientes recibieron inducción con belatacept (20 mg i.v. el día del trasplante y al 4.º día), micofenolato mofetilo (2 g al día v.o. en dos tomas) y corticosteroides (500 mg i.v. intraoperatorio y reducción progresiva de no menos de 2,5 mg/día a partir del día 15 postrasplante).**

**Después del mes 12, se administraban dosis de mantenimiento de las medicaciones de estudio hasta el mes 36.**

## **Seguimiento a 3 años.**

### **Cegado parcialmente**

**Doble ciego respecto a la asignación de dosis de belatacept pero abierto sobre la asignación a grupo de belatacept o ciclosporina (CsA), debido a la necesidad de monitorizar niveles en los pacientes asignados al grupo de tratamiento con CsA.**

### **Criterios de inclusión y exclusión**

**Hombres y mujeres  $\geq 18$  años de edad. En el estudio BENEFIT se incluían receptores de donante vivo y de donante cadáver con tiempo de isquemia fría  $\leq 24$  horas y se excluían donantes con criterios expandidos.**

### **Los criterios principales de evaluación**

**Fueron la supervivencia del paciente y del trasplante, deterioro renal y la incidencia de rechazo agudo.**

## **Conclusiones**

- **A los 12 meses, la supervivencia del paciente/injerto fue similar en los tres grupos de tratamiento (95, 97 y 93%, respectivamente).**
- **La función renal fue significativamente mejor con ambas pautas de belatacept.**
- **El criterio de deterioro renal se alcanzó en un 55 y un 54% de pacientes con belatacept MI y LI, respectivamente, frente a un 78% con ciclosporina.**
- **El rechazo agudo fue más frecuente con belatacept (un 22% con MI y un 17% con LI) que con ciclosporina (7%).**
- **Desde el tercer mes la función renal fue mejor con belatacept que con ciclosporina y estos hallazgos se mantuvo durante los 3 años.**
- **La pauta LI de belatacept es preferible a la MI por su equilibrio entre eficacia y seguridad.**
- **Belatacept LI se asoció a un menor número de muertes y de infecciones graves comparada con belatacept MI y ciclosporina**

***Estudio BENEFIT-EXT: se randomizaron 578 pacientes, de los cuales se trasplantaron 543, asignados en proporción 1:1:1 a los siguientes:***

- **Terapia más intensiva (MI): n = 184 pacientes.**
- **Terapia menos intensiva (LI): n = 175 pacientes.**
- **Ciclosporina: n = 184 pacientes.**

**Todos los pacientes recibieron inducción con belatacept (20 mg i.v. el día del trasplante y al 4.º día), micofenolato mofetilo (2 g al día v.o. en dos tomas) y corticosteroides (500 mg i.v. intraoperatorio y reducción progresiva de no menos de 2,5 mg/día a partir del día 15 postrasplante).**

**Después del mes 12, se administraban dosis de mantenimiento de las medicaciones de estudio hasta el mes 36.**

**Seguimiento a 3 años.**

**Cegado parcialmente**

**Doble ciego respecto a la asignación de dosis de belatacept pero abierto sobre la asignación a grupo de belatacept o ciclosporina (CsA), debido a la necesidad de monitorizar niveles en los pacientes asignados al grupo de tratamiento con CsA.**

### **Criterios de inclusión y exclusión**

**BENEFIT-EXT incluye hombres y mujeres  $\geq 18$  años de edad que recibían riñones de donantes con criterios expandidos. En ambos estudios se excluyeron receptores con trasplantes de órgano sólido previo o simultáneo, pacientes con PRA  $\geq 50\%$  o pacientes con retrasplante y PRA  $\geq 30\%$ .**

### **Conclusiones**

- No hubo diferencias significativas en la supervivencia del paciente/injerto: un 71% con MI, un 77% con LI y un 85% con ciclosporina.**
- La función renal fue significativamente mejor con belatacept**
- El perfil cardiovascular y metabólico fue mejor con belatacept.**
- La incidencia de rechazo agudo fue similar (un 18% con MI y LI y un 14% con ciclosporina).**
- Los autores concluyeron que la pauta LI de belatacept es preferible a la MI por su equilibrio entre eficacia y seguridad. Belatacept LI se asoció a un menor número de muertes y de infecciones graves comparada con belatacept MI y ciclosporina**



# Efectos adversos ambos estudios

## ***Leucemia***

Hubo 16 casos de Leucemia: 8 con MI (2%), 6 con LI (1%) y 2 con ciclosporina (0,4%), con 9 casos de afectación del sistema nervioso central (SNC) en los pacientes tratados con belatacept (6 con MI y 3 con LI).

El riesgo fue mayor en los primeros 18 meses de tratamiento, en pacientes que recibieron el régimen MI de belatacept y en aquellos con serología EBV– en el momento del trasplante.

## ***CMV***

Belatacept no altera la respuesta de los linfocitos T de memoria específicos de CMV. En consecuencia, no aumenta el riesgo de infección por CMV.

## ***Cardiovascular***

Belatacept mostró ser superior a la ciclosporina en lo que se refiere al perfil cardiovascular. Menor TA con Belatacept.

## ***Metabólico***

Menor col LDL y Tg con Beltacept

## ***Monitoreo***

Belatacept no requiere monitorización de niveles, ya que no es un fármaco de estrecho margen terapéutico.

# ***Old for old***

***Expanded Criteria Donors (ECD)*** donantes cadávericos que presentan, globalmente, un riesgo de fracaso del injerto en receptores de 1,7 veces mayor que los receptores con ***Standard Criteria Donors (SCD)***.

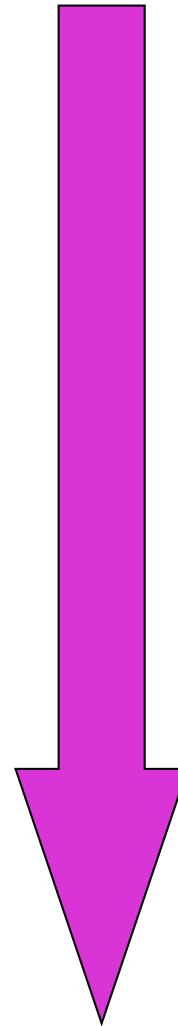
Los factores de riesgo identificados que dan lugar a la inclusión son:

- Edad >60 años o una
- Edad comprendida entre 50 y 59 años y por lo menos, dos de los siguientes factores:
  - Presencia de hipertensión arterial
  - Creatinina sérica >1,5 mg/dl
  - Muerte por accidente cerebrovascular (ACV) de origen isquémico.

Old for old, o sea ECD para receptores con más de 65 años.

El programa favorece a los receptores de su zona, manteniendo de esta forma bajos tiempos de isquemia fría (en promedio 12 horas) y, a diferencia de los criterios generalizados para la selección de los receptores, no se basan inicialmente en la compatibilidad HLA.

**A través del concepto de *old for old*, se adaptan riñones de escasa calidad a receptores con bajas necesidades metabólicas.**

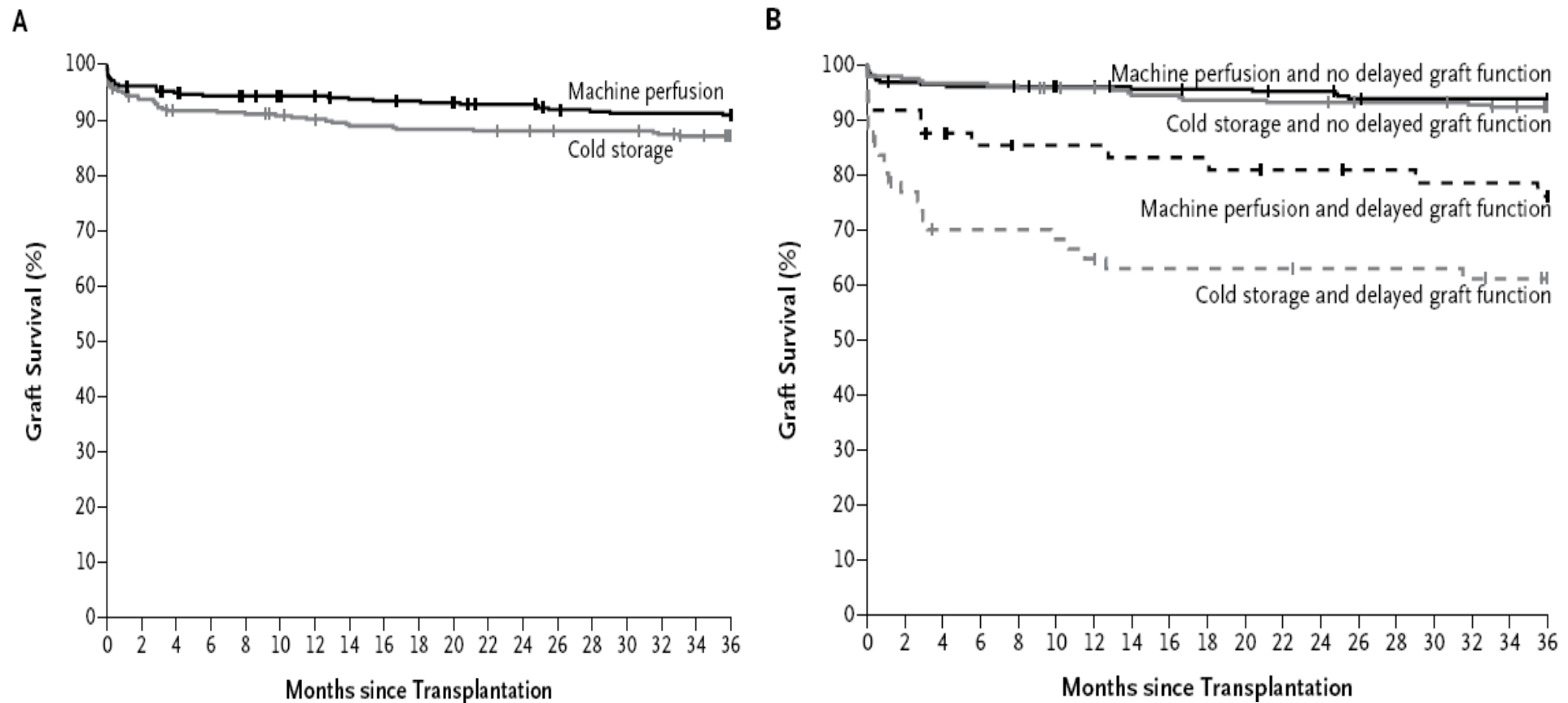


**DGF**

# MÁQUINA DE PERFUSIÓN DEL INJERTO

- Mediante el uso de la máquina de perfusión del injerto, se crea un flujo continuo, pulsátil y uniforme dentro del órgano y membrana de oxigenación, que podría contribuir a proteger el injerto del daño producido por el tiempo de isquemia fría.
- En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, la máquina de perfusión demostró reducir significativamente el riesgo de retraso en la recuperación de la función del injerto respecto al cold storage clásico.
- Los índices de resistencia se determinan a partir de las características de flujo en los riñones dentro de la máquina de perfusión.





**Figure 1. Graft Survival of Deceased-Donor Kidneys at 3 Years.**

Panel A shows graft survival in 672 recipients in the main data set, with a hazard ratio for graft failure in the machine-perfusion group of 0.60 (95% confidence interval, 0.37 to 0.97;  $P=0.04$ ). Panel B shows the post hoc analysis of a subgroup of 588 recipients of kidneys donated after brain death, with data split according to whether delayed graft function developed in the recipient. Delayed graft function was defined as the need for dialysis in the first week after transplantation.

# *Eculizumab*

- Es un Ac monoclonal Ac dirigido contra la proteína C5 del complemento.
- Se une a la proteína C5, inhibiendo la conversión de C5 a C5b previniendo la formacion complejo de ataque de membrana (C5-9).
- Actuaría en el rechazo agudo mediado por Ac en pacientes sensibilizados en el pre-trasplante. Trabajo citado: *M. D. Stegall, T. Diwan, S. Raghavaiah et al., "Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients," American Journal of Transplantation, vol. 11, no. 11, pp. 2405–2413, 2011.*



aHUS is a chronic, genetic, lifelong disease of systemic complement-mediated TMA with catastrophic consequences<sup>4,6-8,12</sup>

CHRONIC UNCONTROLLED COMPLEMENT ACTIVATION<sup>10</sup>

AGGREGATION

COMPLEMENT-MEDIATED TMA



**Normal**  
The complement system is always on. Naturally occurring complement inhibitors regulate this activity and protect cells<sup>1,8</sup>

**Genetic predisposition**  
Permanent genetic mutation (eg, complement factor mutations or inhibitory antibodies) causes dysregulation of the complement system. This leads to chronic uncontrolled complement activation<sup>1,3,8</sup>

**Vascular injury**  
Chronic uncontrolled complement activation damages endothelial cells throughout the body. This damage leads to swelling and inflammation<sup>1,3,8,10</sup>

**Coagulation cascade**  
Activated platelets release procoagulant microparticles and intensify the prothrombotic state by **aggregating and recruiting leukocytes**. This results in multiple thrombi in small blood vessels throughout the body<sup>3,8,10</sup>

**Complement-mediated TMA can lead to severe, life-threatening consequences<sup>4,6-8,12</sup>:**

- Renal failure
- Neurological complications
- Cardiovascular complications
- Gastrointestinal complications

MOD  
Clinical  
Diagnosis  
Management  
Summary

