

Resultados de la inmnoadsorción en el trasplante ABOi y el rechazo humoral en una unidad de hemodiálisis hospitalaria

Débora Bonache Tur, Kelly Romero Baltodano, Marta Quintela Martínez, M^a Pilar Sobrado Sobrado, Carina Caamaño Lado, Alba Luz Montoya Echeverry

Enfermeras. Unidad de hemodiálisis. Instituto Clínico de Nefrología y Urología. Hospital Clínic. Barcelona. España

Resumen

Introducción: El tratamiento con inmnoadsorción no selectiva fue introducido en nuestra unidad de hemodiálisis hospitalaria con el objetivo de permitir la desensibilización previa a un trasplante renal con incompatibilidad de grupo sanguíneo y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos.

Objetivo: Analizar los resultados de la técnica de inmnoadsorción no selectiva, en una unidad de hemodiálisis hospitalaria.

Material y Método: Estudio retrospectivo, descriptivo, de los primeros 18 pacientes tratados en nuestro centro con inmnoadsorción no selectiva (años 2012-2017) en las indicaciones de acondicionamiento del trasplante ABOi y tratamiento del rechazo humoral.

Resultados: Durante un periodo de 5 años se analizaron un total de 128 sesiones de inmnoadsorción no selectiva. El 38,9% (n=7) de los casos para desensibilización previa al trasplante renal con incompatibilidad de grupo sanguíneo y el 61,1% (n=11) restante para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos.

En el primer caso, realizaron una media de 8±0,6 sesiones de inmnoadsorción previas al trasplante renal y el 57,1% se complementaron 2 sesiones posteriores. El tratamiento concomitante fue el protocolizado con

Rituximab e inmunoglobulinas, requiriendo el 57,1% la realización de recambios plasmáticos. En el segundo caso, realizaron una media de 5,9±2 sesiones de inmnoadsorción. El tratamiento concomitante fue el mismo y el 27,3% realizaron recambios plasmáticos.

Conclusiones: El trasplante renal de donante vivo ABOi tras la desensibilización fue posible en el 100% de los pacientes. El 72,7% de los pacientes tratados para el rechazo mediado por anticuerpos mantienen actualmente la funcionalidad del injerto.

PALABRAS CLAVE: trasplante de riñón; incompatibilidad de grupos sanguíneos; técnica de inmnoadsorción; desensibilización; rituximab.



Results of immunoadsorption in the ABOi kidney transplantation and humoral rejection in a hospital hemodialysis unit

Abstract

Introduction: The non-selective immunoadsorption treatment was introduced in our hospital hemodialysis unit with the aim of allowing desensitization prior to a kidney transplant with blood group incompatibility and the treatment of antibody-mediated rejection.

Aim: To analyze the results of the non-selective immunoadsorption technique in a hospital hemodialysis unit.

Material and methods: Retrospective descriptive study of the first 18 patients treated in our center with non-selective immunoadsorption (years 2012-2017) in the indications for ABOi transplant conditioning and treatment of humoral rejection.

Correspondencia:

Débora Bonache Tur

Unidad de hemodiálisis. Hospital Clínic de Barcelona

Calle Villarroel, 170, escalera 10, planta 5^a. 08036 Barcelona

E-mail: bonache@clinic.cat

Results: During a period of 5 years, 128 non-selective immunoadsorption sessions were analyzed. 38.9% (n=7) of cases for desensitization prior to renal transplantation with incompatibility of blood group and 61.1% (n=11) remaining for the treatment of antibody-mediated rejection.

In the first case, an average of 8 ± 0.6 sessions of immunoadsorption prior to kidney transplantation were performed and 57.1% were complemented by 2 subsequent sessions. The concomitant treatment was protocolled with rituximab and immunoglobulins, 57.1% requiring plasma exchanges. In the second case, an average of 5.9 ± 2 immunoadsorption sessions were carried out. The concomitant treatment was the same and 27.3% performed plasma exchanges.

Conclusions: Kidney transplantation from ABOi living donor after desensitization was possible in 100% of patients. 72.7% of patients treated for antibody-mediated rejection currently maintain graft functionality.

KEYWORDS: kidney transplantation; blood group incompatibility; immunosorbent technique; desensitization; rituximab.

Introducción

La aféresis se define como un procedimiento que consiste en pasar la sangre extraída de un donante o paciente por un circuito extracorpóreo que separa uno o más componentes sanguíneos que han de ser eliminados o tratados. Una vez tratado, el remanente sanguíneo restante se vuelve a introducir al torrente sanguíneo. La utilización de la aféresis para tratar una enfermedad concreta recibe el nombre de aféresis terapéutica. En el ámbito de la nefrología clínica y el trasplante renal, las dos técnicas de aféresis terapéutica más utilizadas son los recambios plasmáticos (RP) y la inmunoadsorción (IAD)^{1,2}.

Los recambios plasmáticos consisten en la separación del plasma del resto de componentes sanguíneos (que retornan al paciente), su eliminación y reposición (habitualmente en forma de albúmina y/o plasma fresco congelado). La inmunoadsorción consiste en la separación del plasma del resto de componentes sanguíneos (que retornan al paciente) y su paso por unas columnas que eliminan las inmunoglobulinas (Ig) por la unión a un componente específico de la columna.

El tratamiento con inmunoadsorción no selectiva fue introducido en la unidad de hemodiálisis del Hospital Clínic de Barcelona con el objetivo de permitir la desensibilización previa a un trasplante renal (TR) de donante vivo con incompatibilidad del grupo sanguíneo (ABOi) y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos (RMA). El trasplante renal es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). La introducción de diferentes técnicas de aféresis ha permitido realizar trasplantes renales de donante vivo con incompatibilidad del grupo sanguíneo de forma segura y con una supervivencia del injerto comparable a los TR del mismo grupo. También ha permitido realizar el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos que puede limitar en gran medida la supervivencia del injerto^{3,4}.

Por un lado, el acondicionamiento pretrasplante ABOi clásico propone los RP como estrategia terapéutica con el objetivo de reducir al máximo los títulos de isoaglutininas del receptor (anticuerpos preformados antiA y antiB) para minimizar el riesgo de rechazo hiperagudo/agudo en el post-trasplante, así como aumentar la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, desde que en 2003 Tyden et al. Propusieron un nuevo esquema de desensibilización en el trasplante de renal de donante vivo ABOi basado en la combinación de IAD y rituximab (RTX), diferentes experiencias publicadas han confirmado la eficacia de esta estrategia⁵.

Por otro lado, el rechazo mediado por anticuerpos constituye una de las causas principales de pérdida de los injertos renales. En estos casos, el tratamiento con IAD permite alargar la supervivencia del injerto que se ve directamente reducida por este rechazo. Existen dos categorías de rechazos mediados por anticuerpos: el agudo y el crónico. La principal causa de pérdida de los injertos es el rechazo humoral crónico. La aféresis terapéutica fue introducida para el tratamiento del rechazo agudo del TR resistente al tratamiento convencional con bolos de metilprednisolona³.

Con este estudio pretendemos analizar los resultados de la técnica la inmunoadsorción no selectiva, para el tratamiento de desensibilización previa a un trasplante renal con incompatibilidad de grupo sanguíneo y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, realizada en una unidad de hemodiálisis.

Material y Método

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el Hospital Clínic de Barcelona. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes tratados con IAD, entre los años 2012 y 2017, en las indicaciones de acondicionamiento de trasplante renal de donante vivo ABOi y tratamiento de rechazo humoral. Fueron excluidos del programa de trasplante ABOi aquellos pacientes con unos títulos de isoaglutininas IgG o IgM mayores a 512 antes del trasplante.

La muestra final obtenida fue de 18 pacientes.

Se analizaron los siguientes parámetros:

- Demográficos: edad, sexo y causa de enfermedad renal crónica.
- Número de trasplantes renales previos.
- Tipo de donante (cadáver o vivo) y edad.
- Supervivencia del injerto.
- Complicaciones infecciosas o neoplasias postTR asociadas a la mayor carga inmunosupresora de los protocolos.
- Evaluación de la función renal: creatinina plasmática (Cr), filtrado glomerular estimado (FGe) calculado por fórmula CKD-EPI y proteinuria en orina de 24 horas (clínica si >300 mg/24h).

En el grupo del trasplante ABOi se añadió el número de sesiones de IAD y RP realizadas pre y postTR; y los títulos de isoaglutininas pre y postIAD.

En el grupo del tratamiento del RMA se incluyó el tipo de rechazo humoral; y el número de sesiones de IAD y RP realizadas.

En nuestro centro, utilizamos el monitor Life 18™ que con las columnas TheraSorb™-Ig Flex® consigue la eliminación no selectiva de todas las inmunoglobulinas humanas del tipo IgG, IgA, IgE, IgM e inmunocomplejos, independientemente de su especificidad.

Los protocolos utilizados en los dos grupos de pacientes de detallan a continuación:

1. El protocolo utilizado en el grupo de acondicionamiento ABOi consta de:

- 2 dosis de rituximab anticuerpo monoclonal anti-CD20: 200 mg/m² (400 mg/m² si alto riesgo inmunológico) la primera al inicio y la segunda al final del protocolo de desensibilización.
- IAD: 8 sesiones preTR.
- IgEV (inmunoglobulina policlonal inespecífica): 200 mg/Kg cada 2 sesiones de IAD.
- Inmunosupresión: dependiendo de las características del donante y receptor.

La finalidad fue alcanzar títulos de isoaglutininas preTR de ≤4/4 IgG/IgM y en caso de no conseguirlo, realizar RP de rescate con el mismo objetivo. El propósito postTR fue mantener estos títulos ≤4/4 durante la primera semana y ≤8/8 la segunda. En caso de no alcanzarlo, se indicaron 2 sesiones más de IAD o RP en caso de agotar los 10 usos de las columnas.

2. Por otro lado, el protocolo utilizado en el grupo de tratamiento del RMA fue:

- 1 dosis de rituximab: 375 mg/m² al inicio del tratamiento.
- IAD: entre 5 y 6 sesiones.
- IgEV: 200 mg/Kg cada 2 sesiones de IAD.
- Metilprednisolona (MPDN): 250 mg ev/día, los tres primeros días.

En caso de no objetivar mejora clínica o histológica se realizaron RP de rescate con el mismo objetivo.

La recogida y el análisis de los datos se llevó a cabo con la base de datos Excel y el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas como media y desviación estándar.

Todos los pacientes siguieron los protocolos de desensibilización y tratamiento aprobados por el Comité de Ética de Atención Clínica del Hospital Clínic, y firmaron el consentimiento informado.

Resultados

Durante un periodo de 5 años se han analizado un total de 128 sesiones de IAD no selectiva en 18 pacientes. En el 61,1% (n=11) de los casos para el tratamiento del RMA y en el 38,9% (n=7) restante para desensibilización previa al TR ABOi.

En la **Tabla 1** se pueden observar los datos clínicos de los pacientes acondicionados para TR ABOi. Realizaron una media de $8\pm 0,6$ sesiones de IAD previas al TR y el 57,1% se complementaron 2 sesiones posteriores. El tratamiento concomitante fue el protocolizado, requi-

riendo el 57,1% la realización de recambios plasmáticos de rescate (**Tabla 2**). Actualmente, el 100% de los pacientes mantienen el injerto funcionando con un nivel medio de creatinina plasmática de $1,5\pm 0,59$ mg/dL; un FGe de $51,3\pm 22,9$ mL/min; y una proteinuria en orina de 24h de $284,6\pm 274,9$ mg/24h.

En la **Tabla 3** se pueden observar los datos clínicos de los pacientes en tratamiento de RMA. Realizaron una media de $5,9\pm 2$ sesiones de IAD. El tratamiento concomitante fue el protocolizado, requiriendo el 27,3% (3 pacientes) la realización de recambios plasmáticos de rescate. Actualmente, el 72,7% de los pacientes mantienen el injerto funcionando con un nivel medio de creatinina plasmática de $2,3\pm 0,8$ mg/dL; un FGe de $32,9\pm 12,5$ mL/min; y una proteinuria en orina de 24h de $691,3\pm 964,1$ mg/24h.

Un 81,8% de los pacientes en tratamiento del RMA tenían un rechazo humoral agudo (RHA) diagnosticado dentro del primer año postTR ($2,1\pm 3,4$ meses), mientras que el 18,2% restante presentaban un rechazo humoral crónico (RHC) diagnosticado a los $32,8\pm 1,9$ meses postTR. Los 3 pacientes que perdieron el injerto, a los 55, 27 y 16 meses del TR ($32,6\pm 20,1$ meses), estaban dentro del primer grupo (**Tablas 4 y 5**).

Durante el primer año posterior al TR, del total de pacientes tratados con IAD no selectiva, 9 (50%) fueron ingresados por alguna complicación infecciosa, mayoritariamente de origen urinario. Durante los 60 meses de seguimiento posteriores al TR y hasta la fecha, ningún paciente ha desarrollado ni enfermedades linfoproliferativas ni otro tipo de neoplasias.

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes acondicionados para TR ABOi.

Edad media \pm DE (años)	45,3 \pm 12,8	
Sexo:		
Femenino	14,3%	
Masculino	85,7%	
Nefropatía primaria:		
Nefroangioesclerosis	24,6%	
Causa urológica	42,9%	
Glomerular	14,3%	
Poliquistosis renal	14,3%	
Nº TR		
1 ^{er} TR	71,4%	
2 ^{do} TR	14,3%	
3 ^{er} TR	14,3%	
Edad media donante \pm DE (años)	50 \pm 7,9	

DE: desviación estándar. TR: trasplante renal.

Tabla 2. Resultados de los pacientes acondicionados para trasplante renal ABOi.

Títulos PreIAD	Nºsesiones IAD	Nº RP PreTR	Títulos PostIAD	¿TR?	Títulos Post TR	Nºsesiones IAD PostTR	NºRP PostTR
16/16	8	0	4/4	Si	<1/1	2	0
64/128	8	3	8/16	Si	4/8	0	6
34/128	8	0	2/4	Si	1/4	0	2
128/256	7	6	16/16	Si	8/16	0	3
16/16	8	0	2/4	Si	4/8	2	0
16/16	8	0	4/4	Si	1/1	2	0
8/8	9	0	4/2	Si	1/1	1	1

IAD: inmunoadsorción. RP: recambios plasmáticos. TR: trasplante renal.

Tabla 3. Datos clínicos de los pacientes con rechazo mediado por anticuerpos.

Edad media ±DE (años)	50,3 ± 15
Sexo:	
Femenino	27,3%
Masculino	72,7%
Nefropatía primaria:	
Diabética	9,1%
Causa urológica	18,2%
Glomerular	27,3%
Poliquistosis renal	18,2%
No filiada	27,3%
Nº TR	
1 ^{er} TR	27,3%
2 ^{do} TR	27,3%
3 ^{er} TR	27,3%
4 ^{to} TR	9,1%
5 ^{to} TR	9,1%
Edad media donante ± DE (años)	58,4±7,9

DE: desviación estándar. TR: trasplante renal.

Discusión

Por un lado, según la bibliografía de experiencias previas respecto al acondicionamiento pretrasplante ABOi no queda definido a partir de qué títulos se recomienda realizar exclusivamente una u otra técnica de aféresis terapéutica. Se objetiva que el número de sesiones de IAD y la probabilidad de necesitar RP se incrementa según el título de isoaglutininas basal⁸⁻¹². Según nuestra experiencia y en base a los resultados obtenidos, a los pacientes con títulos basales ≤16/16 se les ha aplicado el protocolo actual de 8 sesiones IAD preTR y 2 postTR sin necesidad de realizar RP. Sin embargo, los pacientes con títulos basales superiores han precisado RP de rescate pre y/o postTR. Destacamos que nuestros resultados presentan las limitaciones propias del tamaño muestral, por lo que consideramos que en futuros estudios es necesario definir qué pacientes son candidatos a ser tratados exclusivamente con IAD o RP para evitar someterlo a sesiones de IAD sin éxito, reduciendo así los costes sanitarios y las posibles complicaciones directamente relacionadas con la técnica, principalmente infecciosas, que conlleva para el paciente.

Tabla 4. Evolución de pacientes en tratamiento por RH Agudo.

Cr. al rechazo	FG. al rechazo	nº IAD	Creatinina plasmática			Filtrado Glomerular			Supervivencia injerto (meses)
			postIAD	6m	actual	postIAD	6mb	6m	
1,9	46	6	2,41	3,01	2ºTR	36	25	2ºTR	55
2,51	29	10	2,39	2,74	HD	29	26	HD	16
4,99	10	5	2,55	2,82	3,24	23	20	17	21
2,23	27	5	2,51	2,71	HD	23	21	HD	27
1,78	33	5	1,28	2,59	1,87	43	21	30	17
3,03	22	10	1,85	1,81	1,85	40	41	40	14
2,09	40	5	2,2	3,36	4,08	38	23	18	8,4
116	67	4	1,58	1,74	1,51	48	41	48	11
1,9	29	5	1,44	1,31	0,99	41	46	64	16

DE: rechazo humoral. Cr: creatinina plasmática. FG: filtrado glomerular. m: meses. IAD: inmunoadsorción.

Tabla 5. Evolución de pacientes en tratamiento por RH Crónico.

Cr. al rechazo	FG. al rechazo	nº IAD	Creatinina plasmática			Filtrado Glomerular			Supervivencia injerto (meses)
			postIAD	6m	actual	postIAD	6mb	6m	
2,58	28	5	1,37	1,64	1,7	60	48	45	55
1,88	38	5	1,4	1,62	1,47	53	45	50	50

DE: rechazo humoral. Cr: creatinina plasmática. FG: filtrado glomerular. m: meses. IAD: inmunoadsorción.

Por otro lado, estudios previos confirman que la principal causa de pérdida de los injertos es el rechazo humoral crónico y que el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos con IAD tiene mejores resultados en el tratamiento del rechazo humoral agudo^{6-7,13-14}. Por esto, el 81,8% de nuestra muestra fueron tratamientos del RHA mientras que únicamente 2 pacientes presentaban un RHC. En ambos casos se trataba de un rechazo humoral crónico activo de un tercer TR de donante cadáver con una edad media del receptor de 53±8,5 años. Actualmente, a pesar de no existir una mejoría analítica en muchos casos, pero sí una estabilidad, el 72,7% de los pacientes tratados con IAD no selectiva por RMA mantienen en injerto funcionando.

Por nuestra parte, según nuestra experiencia, y tras haber realizado una formación específica y actualizada durante estos años, la implementación de la IAD no selectiva no ha supuesto una dificultad para el equipo de enfermería habitual de la sala de hemodiálisis. El inicio de esta técnica supuso una innovación que nos ha permitido avanzar profesionalmente. El hecho de estar habituadas al manejo de técnicas extracorpóreas y al mismo acceso vascular nos ha facilitado la adaptación a la IAD. La monitorización analítica y hemodinámica continua intrasesión, nos ha permitido prevenir y tratar cualquier complicación relacionada con la técnica. Tras nuestra experiencia en hemodiálisis, consideramos que para el paciente es una técnica mejor tolerada ya que no disminuye la volemia, los flujos de sangre son bajos y la cantidad de sangre extracorpórea es mínima. Además, el abordaje del paciente en el pre o postTR nos ha permitido compartir con él una etapa más de la ERCA.

En base a los resultados obtenidos, la técnica de IAD se ha establecido, en nuestra unidad, de forma segura como parte del tratamiento de acondicionamiento en el TR ABOi y del RMA. El trasplante renal de donante vivo ABOi tras la desensibilización fue posible en el 100% de los pacientes. Por otro lado, los pacientes con RMA (especialmente agudos) tuvieron una adecuada respuesta al tratamiento, manteniendo actualmente la funcionalidad del injerto en el 72,7% de los casos.

Recibido: 30 agosto 2018
Revisado: 15 septiembre 2018
Modificado: 2 octubre 2018
Aceptado: 10 octubre 2018

Bibliografía

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML. Guías sobre el uso de la Aféresis Terapéutica en la práctica clínica. Enfoque basado en la evidencia del Comité de Redacción de la Sociedad Americana de Aféresis: sexta edición especial. *Revista de aféresis clínica*. 2013;28:145-284.
2. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun Mayordomo A, Barranco A, Sobrado M^aP, Caamaño C, Montoya A, Vives A. Inmunoadsorción: descripción de una nueva técnica. *Enferm Nefrol*. 2013;16(1):221-4.
3. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, Lozano M, Gutiérrez-Dalmau A, Esforzado N et al. Trasplante renal ABO incompatible: de un sueño a una realidad. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona. *Nefrología*. 2010;30(1):54-63.
4. Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, Ferreira T, Ribera R et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología*. 2017;37(6):638-45.
5. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sanberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005;5(1):145-8.
6. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(4):119-30.
7. Pérez R, Llorente E, Agüero J.I, Briceño G, Gálvez M^aA, Bravo MI. Tratamiento del rechazo agudo hiperinmune con plasmaféresis y rituximab. Nuestra experiencia. *Enferm Nefrol*. 2012;15(2):146-60.
8. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sanberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005;5(1):145-8.
9. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using

antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008;85(12):1745-54.

10. Haidinger M, Schmaldienst S, Körmöczi G, Regele H, Soleiman A, Schawartz D et al. Vienna experience of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(7-8):247-55.
11. Morath C, Becker LE, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation*. 2012;93(8):827-34.
12. Becker LE, Siebert D, Süsal C, Opelz G, Leo A, Waldherr R et al. Outcomes Following ABO-Incompatible Kidney Transplantation Performed After Desensitization by Nonantigen-Specific Immunoadsorption. *Transplantation*. 2015;99(11):2364-71.
13. Böhmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Säemann MD et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2482-9.
14. Ji SM, Liu ZH, JS Chen, GZ Sha, Ji DX, Li LS. Rescue therapy by immunoadsorption in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil for C4d-positive acute humoral renal allograft rejection. *Transplant Proc*. 2006;38(10):3459-63.

Este artículo se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

