



Rechazo activo mediado por anticuerpos en trasplante renal: detección oportuna, perspectivas de tratamiento en la actualidad y opciones terapéuticas a futuro



Active antibody-mediated rejection in renal transplantation: early detection, current treatment perspectives and future therapeutic options

Jorge E Gaytán-Arocha,* Nathan Berman-Parks†

* División de Medicina, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón. Torreón, México. ORCID: 0000-0002-2434-4655

† Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. ORCID: 0009-0009-0174-0987

El rechazo activo mediado por anticuerpos (RAMA) es la principal causa de pérdida del injerto renal a nivel mundial.^{1,2} Debido a lo anterior, es imperativo clasificar el riesgo inmunológico de nuestros pacientes al momento de realizar el protocolo de trasplante, de esa manera podemos dar un esquema de inmunosupresión de inducción y mantenimiento adecuado para cada uno de nuestros pacientes; así podemos evitar en la medida de lo posible un RAMA.

El realizar biopsias por protocolo y monitorización en la detección de anticuerpos donador específico (ADE) durante el seguimiento de los pacientes permite detectar RAMA subclínico, es decir, antes de que se manifieste con deterioro de la función renal, proteinuria o alguna otra manifestación clínica. Esto permite que se pueda brindar tratamiento oportuno y evitar perder el injerto renal de manera temprana.^{3,4}

Actualmente, el diagnóstico de rechazo activo mediado por anticuerpos acorde a la clasificación de Banff 2022 requiere cumplir con los siguientes criterios:⁵

1. Evidencia histológica de lesiones activas como inflamación microvascular, arteritis de la íntima o transmural o presencia de microangiopatía trombótica.
2. Presencia de C4d en capilares peritubulares o en vasa recta. En ausencia de inmunohistoquímica, presencia de inflamación microvascular moderada ($g+ptc \geq 2$) en ausencia de glomerulonefritis *de novo* o sospecha de recaída. También dentro de este rubro se toma en cuenta diagnóstico utilizando transcriptómica en tejido.
3. Presencia de ADE circulantes.

Es importante destacar que existe por definición el rechazo crónico-activo mediado por anticuerpos cuan-



do en la biopsia se documentan datos de cronicidad ($cg \geq 0$ o $ptcml$ grave) sumado a los hallazgos previamente descritos. Una vez que se ha diagnosticado RAMA, el tratamiento se enfoca en bloquear diversas vías de la respuesta inmunológica. El consenso de expertos en trasplante renal recomienda como tratamiento utilizar las siguientes estrategias:⁶

1. Glucocorticoides: sus efectos genómicos y no genómicos disminuyen la actividad y proliferación linfocitaria.
2. Recambio plasmático terapéutico: su objetivo es remover los ADE circulantes.
3. Inmunoglobulina intravenosa: su objetivo teórico es la inmunomodulación, modulando la respuesta de linfocitos B. No obstante, algunos expertos recomiendan su uso sólo para prevenir la hipogammaglobulinemia posterior a las sesiones de recambio plasmático terapéutico y proveer inmunidad pasiva.

A pesar de que dicho consenso recomienda tratar acorde a la temporalidad del trasplante, algunos expertos recomiendan proporcionar el tratamiento de acuerdo a los hallazgos de la biopsia renal sin importar el tiempo transcurrido posterior al trasplante. En la actualidad, quizá el tema con mayor controversia es el tratamiento en el rechazo crónico-activo mediado por anticuerpos. Por tal razón, en la actualidad existen diversos fármacos que pueden bloquear otras vías de la respuesta inmunológica, pudiendo ser opciones prometedoras para el tratamiento de RAMA.⁷ La depleción de linfocitos B ha sido una vía por investigar en el tratamiento del RAMA. El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra la molécula CD20 de los linfocitos B, ha sido el fármaco más investigado. A pesar de no haber demostrado resultados satisfactorios en algunos estudios realizados,⁸ sigue siendo utilizado por muchos centros a nivel mundial ante el escenario clínico de rechazo crónico-activo mediado por anticuerpos. Otra opción puede ser bloquear la vía del complemento, donde eculizumab y otros anticuerpos se encuentran en estudios fase II para su uso en RAMA. Una opción muy prometedora son los anticuerpos monoclonales contra CD38, cuyo objetivo es causar depleción de células plasmáticas y linfocitos NK. Daratumumab es un ejemplo de anticuerpo monoclonal contra CD38, cuyo uso se ha reportado con éxito en algunos casos de rechazo crónico-activo mediado por anticuerpos.^{9,10} Recientemente, felzartamab demostró resultados satisfactorios en cuanto a

su perfil de seguridad en un estudio fase II en pacientes con RAMA.¹¹

En conclusión, debemos realizar un adecuado protocolo de trasplante renal para evaluar el riesgo inmunológico de nuestros pacientes a trasplantar y utilizar estrategias para la detección oportuna de RAMA para brindar un tratamiento preciso. El tratamiento de RAMA clásicamente va dirigido a la remoción de ADE e inmunomodulación; sin embargo, el uso de fármacos que bloquean otras señales de la respuesta inmunológica puede ser de gran utilidad.

REFERENCIAS

1. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018; 379 (12): 1150-1160. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmra1802677>
2. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009; 9 (11): 2520-2531. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x>
3. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP et al. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 26 (7): 1721-1731. Available in: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040399>
4. Okada M, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T, Goto N, Narumi S et al. Mid-term outcomes after treatment for antibody-mediated rejection by *de novo* donor-specific HLA antibody in renal transplant recipients: does early treatment lead to better outcomes? *Transplant Proc*. 2020; 52 (10): 3051-3057. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.06.022>
5. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Adam BA et al. The banff 2022 kidney meeting report: reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant*. 2024; 24 (3): 338-349. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.10.016>
6. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020; 104 (5): 911-922. Available in: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003095>
7. Mayer KA, Budde K, Jilma B, Doberer K, Bohmig GA. Emerging drugs for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a focus on phase II & III trials. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022; 27 (2): 151-167. Available in: <https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2091131>
8. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018; 18 (4): 927-935. Available in: <https://doi.org/10.1111/ajt.14520>
9. Doberer K, Klager J, Gualdoni GA, Mayer KA, Eskandary F, Farkash EA et al. CD38 antibody daratumumab for the treatment of chronic active antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation*. 2021; 105 (2): 451-457. Available in: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003247>

10. Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H et al. Case report: daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of *de novo* donor-specific antibodies. *Front Immunol.* 2023; 13: 1087597. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1087597>
11. Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, Halloran PF, Schatzl M, Schranz S et al. A randomized phase 2 trial of felzartamab in

antibody-mediated rejection. *N Engl J Med.* 2024. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400763>

Correspondencia:

Jorge E Gaytán-Arocha

E-mail: jegaytan90@gmail.com