Guía Española para el Trasplante Renal en Pacientes Altamente Sensibilizados con Anticuerpos anti-HLA Donante-Específicos

Adoptado por la Comisión de Trasplantes del
Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
Noviembre 2024

Tabla de contenido

AUTORÍA 4

1. ABREVIATURAS 6

2. GLOSARIO 7

3. INTRODUCCIÓN Y NECESIDAD DE LA GUÍA 7

4. UNIDADES DE TRASPLANTE Y SELECCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A *DELISTING* 9

4.1. Recomendaciones para las unidades de trasplante renal 10

4.2. Recomendaciones para la selección de candidatos a *delisting* 11

5. ESTRATEGIA DE *DELISTING* GRADUAL 12

5.1. Introducción al abordaje del trasplante en presencia de DSA 12

5.2. Estrategia de *delisting* gradual 13

5.3. *Delisting* de bajo riesgo 15

5.4. *Delisting* de alto riesgo 17

6. OFERTA DEL ÓRGANO TRAS *DELISTING* 18

6.1. Evaluación de los DSA y realización de las pruebas cruzadas donante-receptor 18

6.2. Evaluación del donante 19

7. TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN POSTRASPLANTE DEL PACIENTE TRASPLANTADO CON DSA 19

8. TRASPLANTES HABILITADOS CON IMLIFIDASA 20

8.1. Introducción a imlifidasa 20

8.2. Indicación 21

8.3. Selección de los pacientes 22

8.4. Oferta del órgano 23

8.5. Administración de imlifidasa 24

8.6. Post-administración de imlifidasa 24

8.7. Inmunosupresión tras tratamiento con imlifidasa 25

8.8. Profilaxis tras tratamiento con imlifidasa 27

8.9. Monitorización inmunológica y manejo del rechazo. 27

8.10. Seguimiento clínico 28

8.11. Recogida de datos 28

9. CONSIDERACIONES FINALES.....29

BIBLIOGRAFÍA 30

ANEXO 1. MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PARA EL TRASPLANTE RENAL DE PACIENTES ALTAMENTE SENSIBILIZADOS CON ANTICUERPOS ANTI-HLA DONANTE-ESPECÍFICOS.....34

ANEXO 2. RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS SAB DE FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO 38

ANEXO 3. INFORMACIÓN DISPONIBLE SOBRE IMLIFIDASA 41

AUTORÍA

Amado Andrés. Servicio de Nefrología, Instituto de Investigación i+12, Hospital Univ.12 de Octubre, Madrid; Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid

Fritz Diekmann. Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona

Beatriz Domínguez-Gil. Organización Nacional de Trasplantes

Esther Mancebo. Servicio de Inmunología, Instituto de Investigación i+12, Hospital Univ.12 de Octubre, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III

Eduard Palou. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

Estela Paz-Artal. Servicio de Inmunología, Instituto de Investigación i+12, Hospital Univ.12 de Octubre, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBEREI), Instituto de Salud Carlos III; Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DESIGNADOS POR LA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

Antonia Álvarez. Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía

Oriol Bestard. Servicio de Nefrología, Hospital Univ. Vall d'Hebron, Barcelona; RICORS 2040

Agustín Carreño. Organización Nacional de Trasplantes

Elisabeth Coll. Organización Nacional de Trasplantes

Constantino Fernández Rivera. Servicio de Nefrología, Hospital Univ. A Coruña

María Francisca González Escribano. Servicio de Inmunología, Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla

Elena Martín García. Organización Nacional de Trasplantes

Itzíar Martínez Alpuente. Organización Nacional de Trasplantes

Antonio Nieto. Servicio de Inmunología, Hospital Univ. Puerta del Mar, Cádiz

Jesús Ontañón. Servicio de Inmunología, Hospital General Univ. de Albacete

Rocío Vega. Organización Nacional de Trasplantes

Carlos Vilches. Organización Nacional de Trasplantes

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DESIGNADOS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE (SET)

Josep María Cruzado. Servicio de Nefrología, Hospital Univ. de Bellvitge, Barcelona; RICORS 2040

Manuel Muro. Servicio de Inmunología. Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DESIGNADOS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (GRUPO DE TRASPLANTE RENAL - SENTRA)

Marta Crespo. Servicio de Nefrología. Hospital del Mar Research Institute, Hospital del Mar, Barcelona; RICORS 2040

Auxiliadora Mazuecos. Servicio de Nefrología. Hospital Univ. Puerta del Mar, Cádiz

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DESIGNADOS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA (GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO EN HISTOCOMPATIBILIDAD E INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE -GETHIT)

José Luis Caro. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

David San Segundo. Servicio de Inmunología, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander

El presente documento ha sido validado por ONT, SET, SENTRA y GETHIT y ha sido adoptado por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en su reunión ordinaria mantenida en noviembre de 2024.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

Las recomendaciones recogidas en esta Guía representan la opinión consensuada de los autores, según la evidencia disponible en el momento de su redacción. Contiene información dirigida a los profesionales para que les sirva como herramienta de mejora en la práctica clínica, pero es responsabilidad de cada equipo de trasplantes realizar la atención individualizada de sus pacientes aplicando los últimos desarrollos en el conocimiento científico. Salvo los requisitos establecidos por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para la prescripción de imlifidasa, estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento, por lo que los autores no se hacen responsables de cualquier pérdida o daño causado a cualquier profesional o a terceros como resultado de la confianza depositada en las pautas o en cualquier opinión inexacta contenida en esta guía.

1. ABREVIATURAS

aABMR, rechazo mediado por anticuerpos activo;

ABMR, rechazo mediado por anticuerpos;

AEMPS, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

CMV, citomegalovirus;

CS, corticosteroides;

DSA, anticuerpos específicos del donante;

DTT, ditiotreitol;

EMA, European Medicine Agency;

HLA, antígeno leucocitario humano;

HI, hiperinmunizados;

IgG, inmunoglobulina G;

IV, intravenoso;

IVIG, inmunoglobulina intravenosa;

MFI, intensidad de fluorescencia mediana;

MMF, micofenolato mofetilo;

ONT, Organización Nacional de Trasplantes;

PATHI, Plan de Acceso al Trasplante para pacientes Hipersensibilizados;

PC, prueba cruzada;

PC-CDC, prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento;

PC-CF, prueba cruzada por citometría de flujo;

PC-V, prueba cruzada virtual;

PRA, porcentaje de anticuerpos reactivos contra panel;

PRAc, porcentaje calculado de anticuerpos reactivos contra panel;

rATG, globulina antitimocítica de conejo;

RIC, rango intercuartílico;

RP, recambio plasmático;

SAB, microesfera recubierta de un solo antígeno HLA;

Sc-IgG, del ingles single cleaved Immunoglobulin G;

SICATA, Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía;

SumMFI, suma de la MFI de los DSA individuales;

TIF, tiempo de isquemia fría.

2. GLOSARIO

Delisting: retirada de antígenos HLA prohibidos, frente a los que el paciente presenta anticuerpos anti-HLA, con el objetivo de facilitar su acceso al trasplante. La implementación de esta táctica implica asumir el riesgo de trasplantar en presencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA).

Delisting de alto riesgo: retirada de antígenos HLA prohibidos, frente a los que el paciente presenta anticuerpos anti-HLA considerados como probablemente deletéreos. La implementación de esta táctica implica asumir el riesgo de trasplantar en presencia de DSA, incrementando el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos activo (aABMR).

Delisting de bajo riesgo: retirada de antígenos HLA prohibidos, frente a los que el paciente presenta anticuerpos anti-HLA a priori poco deletéreos. La implementación de esta táctica implica asumir el riesgo de trasplantar en presencia de DSA, sin un incremento claro del riesgo de rechazo mediado por anticuerpos activo (aABMR).

Estudio de antígeno aislado (SAB): estudio de la especificidad de los anticuerpos anti-HLA empleando la plataforma Luminex. Utiliza microesferas recubiertas de un solo antígeno HLA que pueden ser reconocidas por anticuerpos presentes en el suero de pacientes sensibilizados.

Hiperinmunizados: pacientes con anticuerpos anti-HLA dirigidos frente a antígenos presentes en la mayoría de los donantes potenciales o reales de una población. El grado de sensibilización se define con el porcentaje de PRA calculado (PRAc).

3. INTRODUCCIÓN Y NECESIDAD DE LA GUÍA

Los avances en el estudio de anticuerpos anti-HLA con el ensayo de antígeno aislado en plataforma Luminex (SAB, del inglés *Single-Antigen Beads*) han mejorado sustancialmente los resultados del trasplante y han permitido una mejor comprensión del riesgo inmunológico. Está bien documentado que el trasplante renal en presencia de anticuerpos anti-HLA donante-específicos (DSA, *Donor-Specific Antibodies*) se asocia con un riesgo incrementado de rechazo activo y/o crónico temprano mediado por anticuerpos (aABMR, *active AntiBody-Mediated Rejection*) y de pérdida del injerto a medio o largo plazo. Por ello, es aconsejable, siempre que sea posible, realizar un trasplante HLA compatible, es decir, sin DSA, para tener unos mejores resultados a medio y largo plazo. Sin embargo, esto no es factible en un número creciente de pacientes altamente sensibilizados, a pesar de estrategias de priorización o trasplante renal de donante vivo cruzado, por lo que se plantea el trasplante HLA-incompatible, es decir, en presencia de DSA preformados, teniendo en cuenta que los resultados dependerán de las características de esos DSA y de la gestión de cada caso particular.

En España, el Plan de Acceso al Trasplante para pacientes Hiperinmunizados (PATHI)[1], el Programa de Hiperinmunizados (HI) de Andalucía y otros programas regionales y locales facilitan el acceso de pacientes HI al trasplante renal, basándose en la realización de prueba cruzada virtual (PC-V). El PATHI, gestionado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y el Programa de HI de Andalucía, gestionado por la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (CATA), incluyen a pacientes con un PRAc≥98% y ≥95%, respectivamente. En ambos programas estos

pacientes son priorizados en la asignación de riñones de donantes fallecidos que cumplen determinados requisitos a nivel nacional o regional. Desde su puesta en marcha, han permitido trasplantar con éxito a cientos de pacientes con pocas posibilidades de encontrar un donante compatible por su alta tasa de anticuerpos anti-HLA. La mayoría de estos pacientes se han trasplantado sin DSA, con unos resultados muy satisfactorios[2,3]. [2,3]Ambos programas han demostrado su efectividad para identificar donantes para la mayoría de pacientes con un PRAc del 98% y 99% (con PRAc del 95% al 99% en el programa de HI de Andalucía).Sin embargo, resultan insuficientes para pacientes con PRAc del 100%, la mayoría de los cuales (aproximadamente el 80%) permanece sin trasplantar tras 24 meses incluidos en el programa (**Figura 1 A y B**).

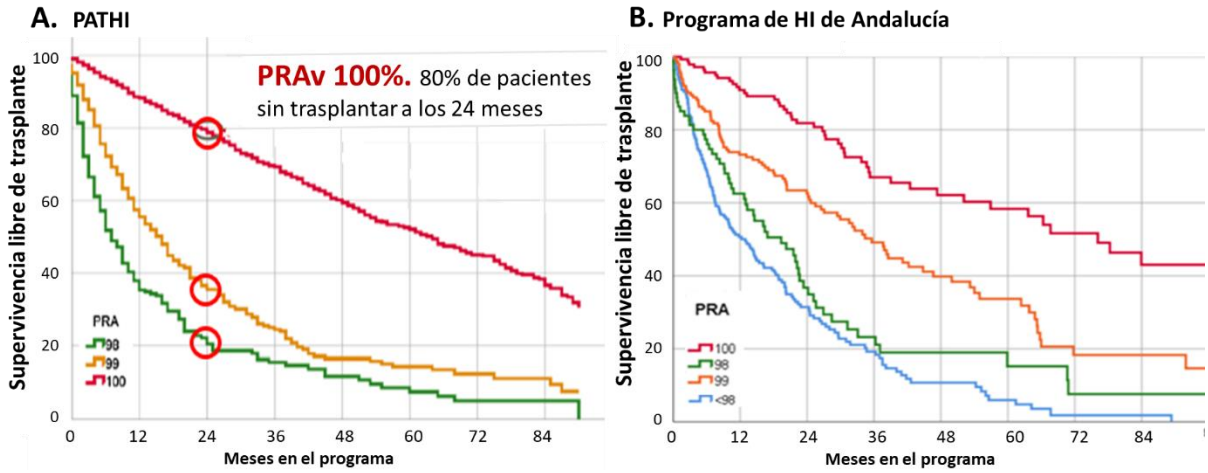

Figura 1. Supervivencia libre de trasplante en pacientes incluidos en PATHI (A) o en el Programa de Hiperinmunizados de Andalucía (B) en función del porcentaje de PRAc. Curvas de Kaplan Meier, censuradas las salidas del programa por contraindicación temporal, exclusión o muerte. Fuente: A) Organización Nacional de Trasplantes; B) Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía.

Cabe destacar que algunos pacientes con alto porcentaje de PRAc, pero no lo suficientemente alto como para permitir su acceso a los programas de intercambio, ven también reducidas sus posibilidades de trasplante por acceder a un número de donantes insuficiente. Por tanto, a pesar de los esfuerzos descritos, un número significativo de pacientes HI permanecen en lista de espera sin opciones de trasplante, acumulando años en diálisis. Hemos de asumir que en algunos de estos pacientes la oportunidad de vivir, al menos unos años, sin diálisis, sólo podrá ser factible asumiendo el trasplante en presencia de DSA.

El trasplante después de desensibilización, con el objetivo de reducir los anticuerpos anti-HLA a niveles permisivos (ejemplo cardinal del trasplante con DSA preformados), ofrece una ventaja sustancial en cuanto a supervivencia del paciente[4–6], o al menos una supervivencia similar[7,8], en comparación con la permanencia en lista en espera de un órgano compatible (sin DSA). La mayoría de los pacientes incluidos en estudios de desensibilización son trasplantados con riñones de donante vivo. Las indicaciones para la desensibilización se recogen en el documento de consenso “Recomendaciones para el trasplante renal de donante vivo”, superando las supervivencias del paciente más recientes el 90%[9]. Las técnicas de aféresis (recambios

plasmáticos e inmunoadsorción), la IgIV y la terapia con anti-CD20 son las herramientas de desensibilización más comúnmente utilizadas[10,11]. Existen también resultados prometedores mediante el uso de isatuximab[12] y otros anti CD38[13], molécula que expresan las células plasmáticas. Cuando se depende de un donante fallecido, las terapias de desensibilización convencional pretrasplante son difíciles de implementar al depender de la oferta de donantes y, por tanto, en la mayoría de los casos, poco efectivas. Incluso después de una desensibilización exitosa, existe un riesgo elevado de rebote de anticuerpos[5,10]. Recientemente se ha aprobado el uso de imlifidasa en España, cambiando radicalmente la eficacia de la desensibilización pretrasplante. Su rapidez de acción permite la desensibilización cuando el donante fallecido ya está disponible y la presencia de DSA determina la positividad de pruebas cruzadas por citotoxicidad dependiente de complemento (PC-CDC) y/o por citometría de flujo (PC-CF). Sin embargo, la rápida eliminación de los anticuerpos va seguida generalmente de rebote de los mismos en las primeras semanas, lo que ha de ser monitorizado.

Por lo tanto, para facilitar el acceso al trasplante de algunos pacientes HI, es necesario asignarles donantes frente a los que tienen DSA, flexibilizando las restricciones, sacando del listado de antígenos HLA prohibidos (*delisting*) aquellos reconocidos por anticuerpos "a priori" menos deletéreos. Para afrontar este reto, es esencial seguir unas pautas que pasan por entender que no todos los DSA son iguales[14], que ha de minimizarse el riesgo de forma individualizada y que esta estrategia debe reservarse para pacientes con escasas probabilidades de ser trasplantados dentro de los programas de asignación de riñones disponibles. Este abordaje supone una novedad y una complejidad añadida para muchos equipos de trasplante.

El objetivo de esta Guía es proporcionar recomendaciones para el abordaje del trasplante renal en pacientes HI con anticuerpos anti-HLA donante-específicos. En particular, la Guía proporciona un marco común de actuación para la selección de los pacientes candidatos a trasplante renal con DSA, la evaluación de las características de los anticuerpos anti-HLA, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, incluyendo el esquema de uso de imlifidasa.

4. UNIDADES DE TRASPLANTE Y SELECCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A *DELISTING*

En cada centro autorizado para la realización de trasplante renal, un equipo multidisciplinar, formado por nefrólogos e inmunólogos, debe revisar los posibles candidatos a *delisting*. Se revisarán de forma personalizada las opciones de acceso al trasplante de los siguientes grupos de pacientes incluidos en el programa PATHI o programa de HI de Andalucía:

- ✓ **Pacientes con PRAc del 100% (≥99,51%):** se recomienda valorar el *delisting* desde el inicio, especialmente en aquellos pacientes con mayor tasa de PRAc. El número de pruebas cruzadas teóricas para tener un 95% de posibilidades de encontrar un donante aceptable varían sustancialmente entre pacientes con un PRAc del 99,51% (600 cruces), del 99,90% (3.000 cruces) y del 99,99% (30.000 cruces), aunque actualmente todos son considerados igual (PRAc 100%)[15] en nuestros programas de intercambio.

  Si se decide afrontar el *delisting* desde el inicio de su inclusión en el programa de intercambio, se recomienda comenzar con un *delisting* de bajo riesgo (ver **Apartado 5.2**)

que, aunque no permita conseguir reducir el PRAc por debajo del 100%, eliminará restricciones, incrementando eventualmente las oportunidades de trasplante.

Si tras dos años de permanencia en PATHI el paciente continúa sin acceso al trasplante, se evaluará la realización de un *delisting* de mayor riesgo (ver **Apartado 5.4**). En este caso, el PATHI permite el *delisting* por debajo del umbral del 98% sin exclusión del programa, por ser pacientes con PRAc del 100% y más de dos años de permanencia en PATHI.

- ✓ **Pacientes con PRAc del 99% y 98% (97,51%–99,50%),** especialmente si presentan anticuerpos anti-DP, anti DRB3/4/5 o anti-DQA considerados como prohibidos, ya que dichos anticuerpos no son actualmente considerados para el cálculo del PRAc en nuestros programas de intercambio, estando por lo tanto el PRAc infraestimado. En estos pacientes, se considerará el *delisting* tras una permanencia mínima en los programas de intercambio superior a dos años. Se recomienda realizar el *delisting* sin bajar del umbral (<98% en PATHI y <95% en programa de HI de Andalucía), lo que determinaría su exclusión del programa de intercambio.

Más allá de estas premisas, se puede considerar el *delisting* en pacientes HI con menor tasa de PRAc, que no cumplen los criterios de inclusión en los programas de intercambio, si presentan urgencia de acceso al trasplante (ej. problemas de acceso vascular) o si el equipo multidisciplinar determina que sus posibilidades de acceso al trasplante en el ámbito local son extremadamente reducidas. El objetivo inicial ha de ser siempre intentar trasplantar sin DSA, desaconsejándose en estos casos la realización de *delisting* de alto riesgo.

4.1. Recomendaciones para las unidades de trasplante renal

- ✓ Si una unidad de trasplante renal no considera la opción de hacer *delisting* de antígenos HLA prohibidos, debe informar a los pacientes sobre esta opción cuando sea apropiado y cursar derivación a otra unidad con un programa establecido dentro de su Comunidad Autónoma. De ser necesaria la derivación a otra Comunidad Autónoma, ésta se realizará a través de la Coordinación Autonómica de Trasplantes correspondiente, atendiendo a las pautas establecidas por la Comisión de Trasplante del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud[16].
- ✓ Dado que un programa de trasplante renal en presencia de DSA consume recursos (mayor carga de trabajo para el personal sanitario involucrado, consumo de reactivos de laboratorio y gasto farmacéutico), su realización ha de ser conocida por la dirección del hospital.
- ✓ Cuando se prevea la necesidad de utilizar imlifidasa, la Consejería y el Departamento de Salud Autonómico correspondiente proveerán una partida presupuestaria adicional al Hospital con Unidad de Trasplante Renal.
- ✓ Los laboratorios de inmunología deben disponer de estudio de anticuerpos anti-HLA con tecnología Luminex y ser capaces de afrontar un seguimiento postrasplante exhaustivo y rápido con técnicas de SAB-Luminex.

- ✓ Es altamente recomendable que todos los laboratorios de Inmunología puedan analizar el genotipo HLA del donante con resolución similar a la de los estudios de anticuerpos con *SAB-Luminex*, para poder abordar ofertas en las que el receptor presenta anticuerpos anti HLA-DP o anticuerpos frente a subtipos HLA concretos.
- ✓ Los laboratorios de Inmunología deben realizar en las guardias de trasplante PC-CF, además de PC-CDC. Este requisito es imprescindible en el caso de desensibilización con imlifidasa.
- ✓ El centro debe disponer de un Servicio de Anatomía Patológica que cuente con un nefropatólogo entrenado en el diagnóstico de biopsias de trasplante renal, con posibilidad de evaluación de depósitos de C4d e idealmente con microscopia electrónica.

4.2. Recomendaciones para la selección de candidatos a *delisting*

- ✓ El paciente ha de ser informado sobre la posibilidad de abordar un trasplante de mayor riesgo inmunológico, así como entender los riesgos y posibles resultados de trasplantarse con DSA, y otorgar su consentimiento informado específico por escrito previo al *delisting* de alto riesgo (**Anexo 1. Modelo de Consentimiento informado**).
- ✓ El paciente ha de ser apto para asumir un trasplante renal en presencia de DSA, con mayor riesgo inmunológico, lo que implica una mayor probabilidad de rechazo y la necesidad de recibir una carga de inmunosupresión elevada. El equipo médico ha de constatar que el riesgo es asumible en relación con los beneficios potenciales.
- ✓ Los pacientes deben ser evaluados según el riesgo asumido en el *delisting*. Los principales factores de riesgo para resultados adversos son PC-CDC positiva, seguido de PC-CF positiva y por último de la presencia de DSA detectados únicamente por SAB (especialmente si presentan elevada MFI, múltiples DSA y/o si la suma de la MFI de los DSA individuales es elevada).
- ✓ El tratamiento con imlifidasa debería utilizarse únicamente en casos con alta probabilidad de supervivencia de paciente e injerto después del trasplante. En pacientes con factores que aumentan la probabilidad de pérdida temprana del injerto (dentro del primer año) por razones no ligadas a HLA, hay que evaluar el coste-beneficio.
- ✓ Han de considerarse otros factores que puedan influir en la supervivencia del injerto como el riesgo de infección, historia previa de no adherencia a la inmunosupresión o percepción de paciente no adherente y datos en la historia de efectos secundarios a tratamientos inmunosupresores. Un *delisting* de alto riesgo implica mayor probabilidad de rechazo y de recibir una mayor carga inmunosupresora, por lo que debería abordarse sólo en pacientes capaces de asumirlo.
- ✓ Los pacientes con alto grado de fragilidad (Fried Score ≥ 2)[16] candidatos a *delisting* deben ser particularmente evaluados por su mayor grado de complicaciones infecciosas y mayor tasa de mortalidad postrasplante renal[17]; valores ≥3 de Fried Score contraindicarían un *delisting* de alto riesgo.
- ✓ No deben considerarse pacientes con un IMC>35 Kg/m^2 para este tipo de trasplante, por su mayor exposición a eventos infecciosos y cardiovasculares[18]. Además, hay poca información

sobre la administración de imlifidasa en pacientes obesos; en el estudio de fase I, el índice de masa corporal máximo fue de 30 kg/m^2, y en los estudios de fase II, no se recoge información del peso.

5. ESTRATEGIA DE *DELISTING* GRADUAL

5.1. Introducción al abordaje del trasplante en presencia de DSA

Para abordar el trasplante en presencia de DSA preformados, es esencial realizar un estudio detallado de los anticuerpos anti-HLA con el fin de tener la información suficiente para decidir qué anticuerpos consideramos menos deletéreos. Se recomienda una evaluación individualizada de cada paciente con difícil acceso al trasplante, para determinar si tiene posibilidades reales de trasplantarse sin DSA o con DSA tras estrategias de *delisting* de bajo o de alto riesgo como se discute más adelante. El termino *delisting* se refiere a la retirada de antígenos (alelos HLA) prohibidos, para facilitar el acceso al trasplante.

En este proceso, es esencial considerar las características del paciente (ver **Apartado 4).** El trasplante con DSA preformados necesariamente implicará, a nivel global, un mayor riesgo de rechazo agudo temprano y una mayor carga inmunosupresora, que pueden condicionar una menor supervivencia del órgano y del paciente. Si bien los resultados del trasplante suelen ser inferiores a los de un trasplante en ausencia de DSA, estos varían según las características de los anticuerpos. Para obtener una información completa de las características de los anticuerpos anti-HLA presentes en los pacientes candidatos a *delisting,* se recomienda disponer de:

a) Historia inmunológica que recoja los eventos sensibilizadores del candidato a trasplante y las fechas de los mismos. Si se trata de una sensibilización por trasplantes previos se recogerán los fenotipos HLA de los donantes previos para conocer los posibles DSA repetidos frente a antígenos reconocidos previamente.

b) Estudio de anticuerpos anti-HLA convencional (SAB-IgG) en suero neto. Permite conocer la MFI de cada anticuerpo. A mayor MFI del DSA preformado, mayor riesgo de aABMR. Se recomienda disponer de un mínimo de dos estudios SAB en muestras recogidas con al menos seis meses de separación. También se recomienda tratar los sueros para evitar el efecto prozona.

Se recomienda considerar un umbral mayor para HLA-DP y para HLA-C por su menor expresión. Además, el 31.6% de los DSA frente a HLA-C son anticuerpos contra antígenos HLA desnaturalizados, asociados con PC negativas y previsiblemente inocuos para el injerto[19]. Estos resultados pueden variar entre las dos casas comerciales disponibles en la actualidad, por lo que, en presencia de múltiples anticuerpos frente a HLA-C, se recomienda repetir el análisis de SAB con reactivos del fabricante alternativo.

c) Estudio de anticuerpos anti HLA convencional (SAB-IgG) en suero diluido 1:16. Se recomienda su realización en pacientes que requieran *delisting*. Hay varios factores que afectan a los resultados obtenidos con el estudio Luminex, incluidos la presencia de factores inhibidores en el suero del paciente y la saturación de los antígenos HLA unidos a las microesferas. Esta interferencia puede dar lugar a una subestimación de los valores de MFI. Los estudios de

dilución pueden superar ambas limitaciones y proporcionar una métrica más consistente y precisa[19]. Además, el estudio de dilución puede ayudarnos a estimar la eficacia de la eliminación de los anticuerpos con tratamiento desensibilizador[20–23].

d) Estudios de anticuerpos fijadores de complemento (estudio C1q / C3d). Varios estudios han mostrado los efectos deletéreos de los DSA-fijadores de complemento en ensayo Luminex. El daño al injerto es más inmediato, con el consiguiente riesgo incrementado de rechazo "clínico" y una menor supervivencia del injerto[24,25]. Por lo tanto, recomendamos evitar el *delisting* de anticuerpos fijadores de complemento.

Además, puede facilitar el *delisting* de anticuerpos de alta MFI, no fijadores de complemento, permitiendo la obtención de PC-CDC negativas. Aunque se ha indicado la correlación positiva entre la MFI y el resultado del estudio C1q y C3d[26,27], ésta no es una correlación absoluta: anticuerpos de alta MFI pueden ser negativos en ensayo C1q o C3d y anticuerpos de baja MFI pueden resultar fuertes fijadores de complemento (**Anexo 2**).

e) Estudios de detección de anticuerpos con paneles de células de diferentes donantes (cálculo del PRA-CDC y estudio de especificidades). Este estudio permite conocer cómo se comportan los anticuerpos en el ensayo CDC y, por tanto, aporta una predicción directa de la PC-CDC. Su realización se recomienda especialmente cuando se tenga que abordar el *delisting* de anticuerpos positivos en estudios SAB de fijación de complemento (ensayo C1q o C3d). En este caso se puede revisar si alguno de los anticuerpos fijadores de complemento no causa PC-CDC positivas, siendo este antígeno candidato a *delisting* frente a otros que sí resultan en PC-CDC positivas.

La escala de riesgo inmunológico que debe asumir un paciente trasplantado con DSA va desde niveles máximos cuando existe una PC-CDC positiva que hay que revertir desensibilizando, pasando por la presencia de PC-CF positivas (con PC-CDC negativa) y en menor nivel cuando sólo son DSA detectados con la tecnología Luminex (PC-CDC y PC-CF negativas)[28]. Es importante destacar que en presencia de DSA de alta MFI es posible obtener PC-FC negativas, porque los DSA detectados con SAB reconocen antígenos desnaturalizados o porque la densidad de expresión de los antígenos sobre la superficie de la célula es inferior a la presente en la superficie de las microesferas SAB. La mayoría de los informes que exploran los resultados de los pacientes trasplantados con DSA preformados son retrospectivos, sin conocimiento del riesgo asumido previamente al trasplante. En estos estudios, las tasas de aABMR fueron notablemente altas (30%-55%), afectando negativamente a la supervivencia del injerto[29–31]. Son pocos los estudios que han evaluado los resultados del trasplante en receptores con DSA conocidos en el momento del trasplante, permitiendo la intervención y el seguimiento estrecho del paciente en el postrasplante. Estos estudios coinciden en indicar la seguridad del trasplante renal en pacientes con DSA de baja MFI y el aumento significativo del riesgo con niveles más altos de DSA[32–34].

5.2. Estrategia de *delisting* gradual

El objetivo del *delisting* es lograr ofertas de riñón de donante fallecido, asumiendo la presencia de DSA, pero tratando de minimizar el riesgo. Se debe intentar realizar un procedimiento de *delisting* gradual, considerando primero la eliminación de antígenos HLA prohibidos reconocidos por

anticuerpos menos deletéreos, reevaluando la situación del paciente y ajustando las decisiones según los resultados. En algunos pacientes, las características de sus anticuerpos les permitirá realizar un *delisting* de bajo riesgo. El objetivo de este enfoque es identificar un donante que permita la realización del trasplante en presencia de DSA preformados, pero con PC-CF y PC-CDC negativas, con riesgo de rechazo relativamente bajo, probablemente con mejor supervivencia que continuando en diálisis y sin necesidad de realizar desensibilización previa. El PATHI, el programa andaluz y el resto de los programas regionales ayudarán a identificar el donante más adecuado. En pacientes con PRAc del 100% consideramos que el *delisting* hasta conseguir un PRAc del 98 o 99% es suficiente para facilitar el acceso al trasplante.

Se recomienda que, periódicamente (p.ej., cada 6-12 meses), el equipo multidisciplinar reevalúe la situación del paciente, revisando el número de cruces/ofertas que ha recibido en ese periodo y decidiendo si se necesita realizar un *delisting* de mayor riesgo. En este caso, cuando el abordaje inicial es insuficiente, se podrá asumir un mayor riesgo con intervención farmacológica para modular el perfil de anticuerpos y aumentar la probabilidad de un trasplante (**Figura 2**). El estudio SAB en suero diluido permitirá evaluar si el paciente puede beneficiarse de desensibilización pre o peri-trasplante convencional (recambio plasmático, IgIV y rituximab).

El tratamiento con imlifidasa se debe considerar cuando las dos estrategias de *delisting* previas hayan fallado, es decir, persisten PC-CF/CDC positivas; o en pacientes en los que los anticuerpos sean mayoritariamente de alta MFI y no disminuyan sustancialmente en SAB con suero diluido.

El grado de *delisting* acordado y aplicado al paciente quedará recogido en la historia clínica y otras bases de datos manejadas por el equipo de inmunólogos y nefrólogos de guardia de trasplantes.

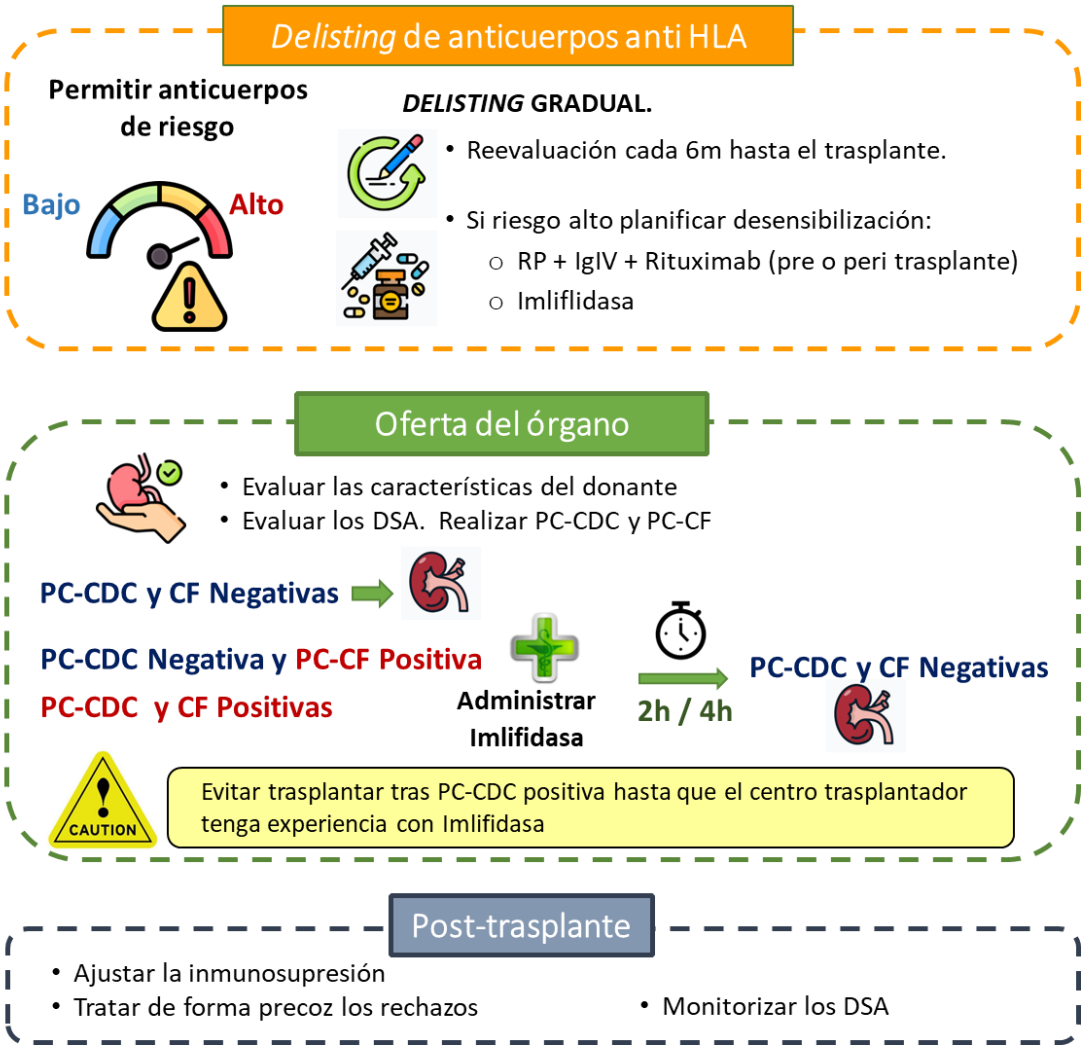

Figura 2. Esquema de estrategia de *delisting* gradual, oferta del órgano y seguimiento postrasplante. DSA, anticuerpos anti-HLA donante específicos; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; PC-CDC, prueba cruzada por citotoxicidad dependiente de complemento; PC-CF, prueba cruzada por citometría de flujo; RP, recambio plasmático.

5.3. *Delisting* de bajo riesgo

Se beneficiarán de esta estrategia:

- ✓ Pacientes con un PRAc del 100% (≥99,51%), con múltiples especificidades de baja MFI.
- ✓ Pacientes con un PRAc del 99 y 98% (97,51–99,50%) con más de dos años en programa de intercambio, con especificidades de baja MFI.
- ✓ Otros pacientes HI con anticuerpos de baja MFI y necesidad de trasplante urgente.

Se recomienda comenzar el *delisting* centrado en un único gen (**Figura 3**) en lugar de hacerlo indiscriminadamente, para tratar de minimizar en la medida de lo posible recibir ofertas con múltiples DSA. En particular, se recomienda:

- ✓ *Delisting* de anticuerpos con una MFI <5.000[1], idealmente centrado en un único locus y, si es posible, en los de expresión más baja.
- ✓ Evitar el *delisting* de anticuerpos:
  - Específicos frente a donantes previos.
  - Con elevada MFI (> 10.000) en determinaciones históricas recientes (últimos 12 meses).
  - Positivos en estudios de fijación de complemento detectados en suero actual o histórico.
  - Anti-DQ, por su mayor persistencia en el postrasplante[35].
  - Claramente asociados a un patrón de CREG (*cross-reactive group*) o *eplet*.
- ✓ En la oferta del órgano, evitar el trasplante, en la medida de lo posible, si hay más de dos DSA. Considerar el DSA acumulado (SumMFI: suma de la MFI de los DSA individuales), procurando evitar aquellas ofertas que superen el umbral de las 5.000 MFI.

Estudio de anticuerpos anti HLA específicos-IgG

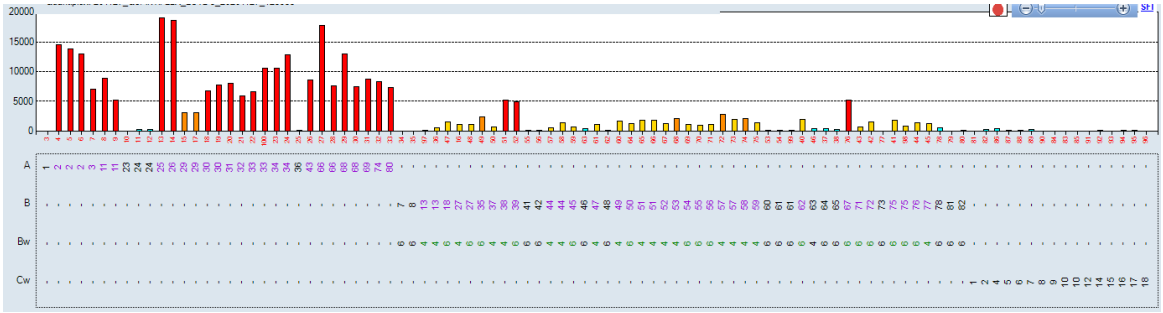

Figura 3. Paciente con múltiples DSA frente a HLA de clase I y clase II (no mostrados), con un PRAc del 100%. Todos los anticuerpos anti HLA B son de baja MFI y negativos en ensayo C1q, para el *delisting* se permitiría el trasplante con DSA frente a HLA-B quedando el paciente en PATHI con un PRAc del 99%, aumentando considerablemente las opciones de trasplante.

Otras consideraciones a destacar:

- ✓ En aquellos casos en los que se detectan anticuerpos anti-HLA de alta MFI dirigidos frente a un solo alelo específico dentro de un grupo (ej. presencia de anticuerpos anti DRB1*04:02 y ausencia de anticuerpos frente a otros alelos DRB1*04) se recomienda realizar el *delisting* de este alelo y evaluar durante la oferta del órgano la presencia o ausencia de DSA, aceptando o rechazando la oferta, según corresponda.
- ✓ Si el patrón de anticuerpos es sugestivo de reacciones falsas positivas (ej. anticuerpos frente a todas las microesferas recubiertas de HLA-C o patrón de anticuerpos anti-DQ no asociado a un alelo concreto DQB1 o DQA1), se recomienda realizar el estudio SAB en un

[1]Todos los valores concretos de MFI que se recogen en esta guía son orientativos, dado que no son extrapolables entre distintos laboratorios, incluso utilizando reactivos del mismo fabricante. Cada centro deberá ajustar los valores sugeridos a sus propios umbrales, de acuerdo con su experiencia.

laboratorio que disponga de reactivos de la casa comercial alternativa. Los anticuerpos discordantes serían objeto de *delisting* preferente.

- ✓ Entre los pacientes con un PRAc de partida del 98 y 99%, tienen especial dificultad de acceso al trasplante aquellos con anticuerpos de alta MFI frente a HLA DPB1 y DPA1 (no considerados por los programas de intercambio en el cálculo del PRAc). En particular, PATHI tampoco considera los alelos DRB3, DRB4, DRB5 y DQA1 en la estimación del PRAc.

5.4. *Delisting* de alto riesgo

Se beneficiarán de esta estrategia:

- ✓ Pacientes con un PRAc del 100%que tras aplicar el *delisting* de bajo riesgo no consiguen trasplantarse en un periodo de 2 años.
- ✓ Pacientes con un PRAc del 100% en los que el *delisting* de bajo riesgo no es posible por ser todos o la gran mayoría de los anticuerpos de elevada MFI.
- ✓ Pacientes con un PRAc del 99% y más de dos años en programa de intercambio, en los que el *delisting* de bajo riesgo no es suficiente por ser todos o la gran mayoría de los anticuerpos de elevada MFI.
- ✓ Pacientes con un PRAc del 98% y más de cuatro años en programa de intercambio, en los que el *delisting* de bajo riesgo no es suficiente.
- ✓ Pacientes HI con anticuerpos de elevada MFI y necesidad de trasplante urgente.

Se recomienda comenzar realizando el *delisting* en un único gen en lugar de hacerlo indiscriminadamente, para tratar de minimizar en la medida de lo posible recibir ofertas con múltiples DSA. En particular, se recomienda:

- ✓ Permitir el trasplante con DSA de alta MFI entre 5.000 y 10.000. Si es necesario traspasar este umbral, hay que considerar que las posibilidades de obtener PC-CF e incluso PC-CDC positivas son muy elevadas y se recomienda tener disponibilidad de imlifidasa.
- ✓ No realizar el *delisting* de anticuerpos positivos en estudios de fijación de complemento.
- ✓ Evitar, en la medida de lo posible, el *delisting* de anticuerpos claramente asociados a un patrón de CREG (cross-reactive group) o eplet.
- ✓ Realizar estudio SAB en suero diluido 1:16 (o la dilución utilizada en el laboratorio). Los pacientes con múltiples DSA cuya MFI disminuye notablemente tras estudio de dilución (ej. < 2.000 MFI), se pueden beneficiar de un protocolo de desensibilización convencional pretrasplante con ciclos de recambio plasmático + IgIV + rituximab*. En una segunda ronda, también podría ser podría ser aceptable el *delisting* de aquellos DSA cuyo MFI se reduzca a <5.000[36]. Debe asegurarse previamente que el paciente será priorizado en PATHI o en el Programa HI de Andalucía y podrá bajar el porcentaje de PRAc lo necesario para asegurar un donante en la ventana temporal que le permita la desensibilización. Se requiere una monitorización exhaustiva de los anticuerpos anti-HLA durante la desensibilización y la

continua actualización de la información en los programas de intercambio para que las ofertas (de existir) sean exitosas.

- ✓ Si los DSA no disminuyen notablemente tras el estudio de dilución, abordar el trasplante tras realizar PC-CF y tener planificada una estrategia de inmunosupresión con imlifidasa (ver **Apartado 8**).

*Hay que considerar que el tratamiento con rituximab determinará PC-CDC y PC-CF sobre linfocitos B "falsas positivas", complicando la interpretación de los resultados. Se recomienda evitar el uso de rituximab pretrasplante en pacientes en los que se realice *delisting* de anticuerpos anti-HLA de clase II a menos que se disponga de herramientas de evaluación adecuadas (ej. tratamiento del suero del receptor con anticuerpos anti-rituximab).

6. OFERTA DEL ÓRGANO TRAS *DELISTING*

Cuando, tras la realización de la PC-V el paciente reciba la oferta de un órgano, el equipo multidisciplinar local de la unidad de trasplante renal evaluará la presencia de DSA, las características del donante y otras variables que podrían impactar negativamente en los resultados, como un tiempo de isquemia fría prolongado. La decisión de aceptar una oferta será individualizada, teniendo en cuenta las necesidades del receptor.

6.1. Evaluación de los DSA y realización de las pruebas cruzadas donante-receptor

- ✓ El inmunólogo revisará si el paciente presenta DSA:

  a) Si no hay DSA, la PC-V es negativa por definición y puede procederse al trasplante.

  b) Si hay DSA frente a antígenos HLA considerados "permitidos" en el proceso de *delisting*, el inmunólogo indicará todos los DSA y su correspondiente MFI. Valorar individualmente las ofertas de órganos con múltiples DSA, especialmente si estos son de alta MFI (considerar la Suma de MFI o SumDSA). Con esta información y con la información de las características del donante, se decidirá si se acepta la oferta.

  c) Si hay DSA frente a antígenos HLA que se mantienen "prohibidos" tras el *delisting*, se rechazará la oferta. Esto puede ocurrir si hay antígenos prohibidos codificados por alelos de HLA-DPA1, DPB1 o DRB3, hasta que estos genes se incorporen a la PC-V.

- ✓ Si se acepta la oferta del órgano, se realizarán las PC con linfocitos del donante y suero actual del receptor. La realización de PC-CDC es obligatoria, mientras que la realización de PC-CF es opcional, salvo que el receptor sea candidato a tratamiento con imlifidasa.

  a) Si PC-CDC y PC-CF negativas, se procederá al trasplante. Según el título de los DSA, se decidirá si aplicar tratamiento desensibilizador convencional "peritrasplante".

  b) Si PC-CDC negativa y PC-CF positiva, se valorará tratamiento previo con imlifidasa (ver **Apartado 8**). Si la PC-CF está cercana al umbral, se recomienda valorar el uso de tratamiento desensibilizador convencional "peritrasplante" en lugar de imlifidasa, cuando el DSA de mayor MFI presente un valor<5.000.

c) Si PC-CDC positiva, se recomienda no realizar el trasplante hasta que el centro tenga suficiente experiencia con *delisting* e imlifidasa y con el manejo del paciente trasplantado con alto riesgo inmunológico, dado el frecuente rebote de los DSA postrasplante. No obstante, esta recomendación está sujeta a la individualización de los casos de tal manera que se balanceará el riesgo-beneficio de cada paciente, siendo obligatorio únicamente que tras la desensibilización con imlifidasa la PC-CDC se negativice antes de proceder al trasplante.

- ✓ Si el receptor tiene DSA frente a antígenos HLA de clase II, se realizará PC-CDC con células B aisladas a menos que se realice en paralelo PC-CF.
- ✓ Si el receptor tiene anticuerpos autorreactivos sensibles al ditiotreitol (DTT), la PC-CDC se debe realizar con la adición de DTT.

6.2. Evaluación del donante

Según la carga de DSA, podemos estimar el riesgo inmunológico asumido. Si es alto, aumenta la probabilidad de aABMR temprano. En este caso, se recomienda abordar el trasplante solo cuando la calidad del riñón/donante es adecuada. Trataremos de evitar una función retrasada del injerto secundaria a las características del órgano trasplantado (ej. donantes de edad avanzada, con factores de riesgo cardiovascular, con fracaso renal agudo, o en asistolia tipo II) o del procedimiento (ej. tiempo de isquemia fría prolongado). El trasplante con DSA en presencia de los factores mencionados incrementa significativamente el riesgo de pérdida del injerto, siendo la presencia de DSA preformados y el tiempo de isquemia fría los principales determinantes independientes de la menor supervivencia del injerto en trasplante de donante con criterios expandidos[33].

7. TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN POSTRASPLANTE DEL PACIENTE TRASPLANTADO CON DSA

Después del trasplante con DSA, la inmunosupresión se ajustará de acuerdo con el posible impacto de estos anticuerpos. En pacientes trasplantados con varios DSA, además del DSA de mayor MFI[37], se recomienda considerar el conjunto de MFIs para la estratificación del riesgo[38]. Actualmente no disponemos de herramientas capaces de predecir la evolución de los anticuerpos en el postrasplante. Sí hay publicada una asociación entre la mayor MFI de los DSA preformados y su persistencia en el periodo postrasplante[39,40], que se asocia a un incremento de la incidencia de ABMR y menor supervivencia del injerto.

En cualquier caso, en los centros que comiencen a afrontar el trasplante con DSA, sin duda se incrementarán los casos de aABMR. Es por ello importante que se adquiera experiencia en el manejo del paciente trasplantado con DSA de manera paulatina.

Recomendaciones:

- ✓ Para limitar el riesgo de rebote y, lo que es más importante, aceptar DSA que puedan ser eliminados eficientemente mediante sesiones de recambio plasmático, realizar *delisting* de

anticuerpos cuya MFI disminuya considerablemente (ej. <5.000 MFI después de una dilución de 1:16).

- ✓ Utilizar la terapia inmunosupresora que utilice cada unidad en pacientes de alto riesgo inmunológico. Como terapia de inducción, se recomienda rATG.
- ✓ Si el trasplante se realiza tras la obtención de PC negativas (por CDC y CF) y en presencia de DSA considerados de alto riesgo (>5.000 MFI), se recomienda realizar una desensibilización peritrasplante para eliminar los anticuerpos anti-HLA y tratar de disminuir el riesgo de ABMR acelerado o temprano y pérdida del injerto. Para tratar de eliminar los DSA, se recomienda utilizar terapias de recambio plasmático, combinadas con IgIV y rituximab como inducción.
- ✓ Si el DSA de mayor MFI o SumDSA presentan una MFI <5.000, se puede considerar un trasplante con riesgo reducido.
- ✓ Realizar una monitorización estrecha de los DSA, sobre todo en la fase temprana postrasplante. Las dos primeras semanas postrasplante son el período de mayor riesgo de ABMR agudo. La monitorización de los DSA se realizará con SAB-Luminex, como mínimo, en las siguientes muestras: Día +4, +7, +14, +21, Mes +1, +2, +3, +6, +9, anual, o en cualquier momento según indicación clínica. La disminución significativa del título de los DSA o su resolución es considerada un indicador de buena evolución. El incremento o la persistencia de los DSA es considerado un indicador de mala evolución y será tenido en cuenta de cara a la indicación de biopsia.
- ✓ Incluir en el seguimiento de los pacientes la realización de biopsias renales de protocolo: precoz (antes de tres meses) y un año postrasplante.
- ✓ Si hay sospecha de aABMR, confirmar diagnóstico por biopsia y determinar en paralelo la presencia de DSA.
- ✓ Tratar el ABMR mediante recambios plasmáticos, IVIG y rituximab, de acuerdo con los documentos de consenso actualizados[41]. Podrían ser también de utilidad otros fármacos biológicos, como los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a factores del complemento o a marcadores de células plasmáticas (CD38).
- ✓ Tras el trasplante renal con imlifidasa, retrasar la terapia de inducción (ver **Apartado 8.7**), pues el enzima digiere los anticuerpos humanizados utilizados en la inducción. Se recomienda añadir a partir de la primera semana de trasplante rituximab e IgIV. En estos pacientes es frecuente el rebote de DSA y, de producirse, se asocia a un mayor riesgo de ABMR.

8. TRASPLANTES HABILITADOS CON IMLIFIDASA

8.1. Introducción a imlifidasa

Imlifidasa es una cisteín-proteasa recombinante, derivada de *Streptococcus pyogenes*, capaz de catabolizar la IgG humana, separando el fragmento $F(ab')_2$ (que incluye las regiones variables) del fragmento Fc. Imlifidasa también degrada la IgG extravascular y el receptor de células B (BCR) de

tipo IgG[42]. Esto provoca la pérdida de las funciones efectoras más importantes de IgG, como la activación del complemento y la toxicidad celular dependiente de anticuerpos[43].

Su principal beneficio respecto a tratamientos desensibilizadores previos reside en su rapidez de actuación. A dosis de 0,12-0,24 mg/kg es capaz de cortar el *pool* de IgG plasmática a la conformación sc-IgG (IgG con un solo anclaje entre Fc y Fab; del inglés *single cleaved IgG*) en minutos y a la separación completa de los fragmentos $F(ab')_2$ y Fc dentro de las 6 horas posteriores[44]. En un ensayo clínico de fase 2 se determinó que la conversión de PC positiva en negativa dentro de las 24 horas después del tratamiento con imlifidasa es del 89,5% y que los DSA vuelven a ser de nuevo detectados entre los 3 y los 14 días después de la dosis de imlifidasa, con una amplia variación interindividual[45].

En los resultados publicados, se ha usado imlifidasa como terapia de desensibilización en 46 pacientes trasplantados renales altamente sensibilizados[42,45–47]. Cabe destacar que las PC-CDC sólo se reportaron en 22 casos, resultando positivas en 11. El estudio de seguimiento a 3 años se centra en 39 casos con PC positivas. La mediana de DSA fue de 7.791 MFI (RIC: 4.108–16.320), pasando tras el tratamiento a 774 MFI (RIC: 292–1.794), indicativo de la eficacia del tratamiento. Se produjo ABMR en el 39% de los pacientes trasplantados con imlifidasa; en la mayoría de los casos, los rechazos ocurrieron en el primer mes postrasplante. Los pacientes con ABMR presentaban unas tasas de DSA preformados significativamente superiores a los pacientes que permanecieron libres de rechazo [mediana DSA ABMR+: 13.009 MFI (RIC: 6.515–21.580) *vs* DSA ABMR-: 5.727 MFI (RIC 2.699–9.470)]. La supervivencia del injerto censurada para muerte a los tres años fue del 93% en pacientes con ABMR y del 77% en los demás. La supervivencia del paciente a los tres años fue del 85% en pacientes con ABMR y del 94% en los demás[48].

La administración de imlifidasa es seguida de un aumento robusto en los anticuerpos anti-fármaco alcanzando niveles máximos a las 2 semanas de la administración y disminuyendo a niveles basales entre los 6 y 12 meses. La ficha técnica de imlifidasa restringe su uso a una dosis, salvo requerimiento de una segunda dosis dentro de las 24 horas siguientes a la primera infusión, periodo en el cual aún no ha comenzado la producción de anticuerpos antidroga[42]. Sin embargo, cabe destacar que un paciente a la espera de un trasplante de pulmón, con un primer intento de trasplante habilitado con imlifidasa fallido, recibió una segunda dosis 7 días después de la infusión inicial de imlifidasa, sin detectarse signos de anafilaxia, ni enfermedad del suero y con una reducción de la MFI de los anticuerpos anti-HLA comparable a la obtenida tras la primera dosis[49].

8.2. Indicación

Imlifidasa cuenta con la autorización de comercialización condicional de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)[50]. En 2023, la AEMPS autorizó el acceso a imlifidasa como tratamiento de desensibilización de pacientes adultos altamente sensibilizados, con pocas perspectivas de recibir un riñón compatible y que presenten PC positiva frente a un donante fallecido disponible. La desensibilización se realiza ya con el donante disponible y el tiempo medio de actuación se estima en 4 horas. Las condiciones de prescripción y dispensación restringen su uso a los siguientes grupos poblacionales (ver **Anexo 3**):

- ✓ Pacientes con PRAc ≥ 99% y 2 años de permanencia en programa prioritario nacional de pacientes HI (PATHI o Programa de HI de Andalucía).
- ✓ Pacientes con PRAc ≥ 98% y 4 años de permanencia en programa prioritario nacional de pacientes HI (PATHI o Programa de HI de Andalucía).
- ✓ Pacientes con sensibilización significativa sin posibilidad de iniciar diálisis o de continuar con técnicas de diálisis en un breve plazo de tiempo (ausencia de acceso vascular para hemodiálisis, contraindicación para diálisis peritoneal).

8.3. Selección de los pacientes

- ✓ Se considerarán pacientes elegibles para tratamiento con imlifidasa aquellos que cumplan con los criterios establecidos por la AEMPS y en los que se realice un *delisting* agresivo (**Figura 4**).
- ✓ En la selección de los pacientes, se seguirán las pautas indicadas en el **Apartado 4** (unidades de trasplante y selección clínica de los pacientes candidatos a *delisting*).
- ✓ El *delisting* se efectuará eliminando antígenos prohibidos de los programas de priorización.
- ✓ Previo al *delisting*, se recomienda realizar vacunación profiláctica de los pacientes seleccionados para abordar el trasplante con imlifidasa, según las recomendaciones vigentes para trasplante de órganos sólidos.

Se contraindica el uso de imlifidasa en los siguientes casos:

- ✓ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ✓ Pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, por mayor riesgo de desarrollar enfermedad del suero.
- ✓ Pacientes que hayan recibido IgIV en los últimos 28 días (semivida de la IgIV), por posible presencia de anticuerpos neutralizantes contra la imlifidasa en la IgIV.
- ✓ Lactancia o embarazo.

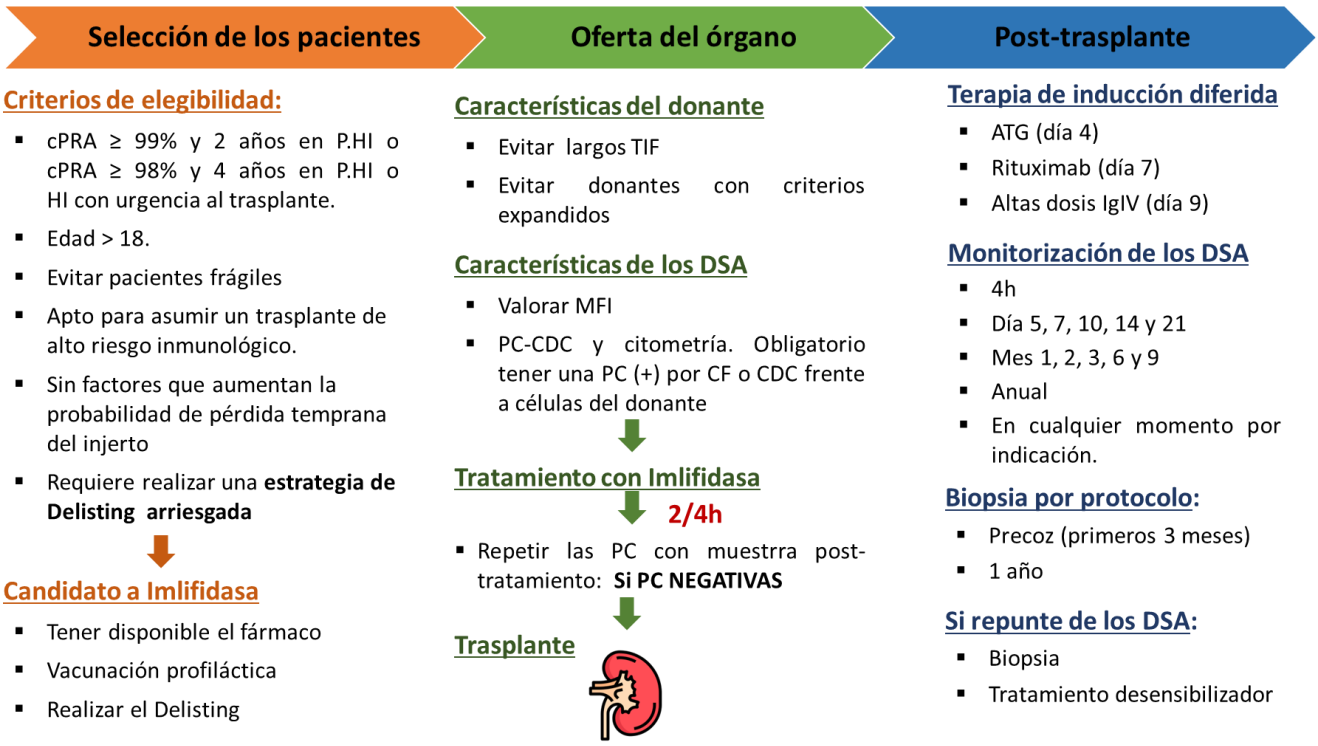

Figura 4. Criterios para selección de pacientes candidatos a tratamiento con imlifidasa, evaluación de la oferta del órgano y seguimiento postrasplante. P-HI, programa de HI; TIF, tiempo de isquemia fría.

8.4. Oferta del órgano

Cuando, tras la realización de la PC-V el paciente reciba la oferta de un órgano, el equipo multidisciplinar local de trasplante evaluará la presencia de DSA, las características del donante y otras variables que podrían impactar negativamente en los resultados, como tiempo de isquemia fría prolongado y tomará una decisión individualizada de aceptar el órgano o esperar una oferta más adecuada según las necesidades del receptor (**Apartado 6**).

✓ Si se acepta la oferta de un órgano, la decisión de administrar imlifidasa solo debe tomarse después de:

a) Confirmar que el paciente no presenta contraindicaciones actuales para el trasplante.

b) Confirmar la idoneidad quirúrgica del órgano para trasplante.

c) Obtener el consentimiento informado del paciente. Se debe especificar que imlifidasa sólo puede administrarse una vez y que, por tanto, de no poder realizar el trasplante por razones inmunológicas o no inmunológicas, no serán posibles siguientes abordajes con este fármaco.

d) Obtener una prueba cruzada celular (PC-CDC o PC-CF) positiva utilizando la muestra del receptor del día cero. Se desaconseja trasplantar si la PC-CDC previa al tratamiento es positiva hasta tener suficiente experiencia con imlifidasa y con el manejo del paciente trasplantado con DSA preformados.

- ✓ Cuando sea posible logísticamente, realizar la PC utilizando leucocitos sanguíneos periféricos del donante antes de la llegada del órgano al centro o con la mayor anticipación posible para no incrementar los tiempos de isquemia fría.
- ✓ Si tras la oferta del órgano la PC-CF es negativa, se podrá proceder al trasplante sin tratamiento previo con imlifidasa.
- ✓ Es conveniente tener un segundo receptor preparado por si no fuera posible proceder al trasplante del candidato inicialmente seleccionado.

8.5. Administración de imlifidasa

- ✓ Premedicación: corticosteroides (ej. Hidrocortisona 100 mg) y antihistamínicos (ej. Clorfeniramina 10 mg) para reducir el riesgo de reacciones a la infusión asociadas con imlifidasa.
- ✓ Imlifidasa: 0,25 mg/kg de peso corporal total IV durante 15 minutos, infusión periférica (1 vial contiene 11 mg de imlifidasa). La vida útil de imlifidasa después de la preparación es de 4 horas a temperatura ambiente y de 24 horas a 2-8 °C.

8.6. Post-administración de imlifidasa

- ✓ Tras la administración de imlifidasa, se deben recoger muestras del receptor para confirmar la conversión de la PC a resultado negativo. Se recomienda que las muestras post-imlifidasa se obtengan a las 2 horas y a las 4 horas después de completar la administración.
- ✓ Si la PC-CDC previa a la infusión de imlifidasa es negativa y la PC-CF positiva:
  - Repetir la PC-CF (o el estudio con SAB) con la muestra obtenida a las 2 o a las 4 horas de la infusión y, si es negativa, proceder con el trasplante. En este intervalo temporal es posible encontrar en circulación scIgG que pueden dar lugar a detección por PC-CF y SAB-Luminex falsas positivas, sin resultar clínicamente relevantes.
  - Si la PC-CF continúa siendo claramente positiva, se considerará la infusión de una segunda dosis de imlifidasa. Sin embargo, un cambio significativo en la fluorescencia detectada en la PC-CF entre la muestra pre-imlifidasa y las muestras post-imlifidasa se considera indicativo del funcionamiento del fármaco. La positividad residual a las 4h post-imlifidasa es sugestiva de la presencia de scIgG.
- ✓ Si la PC-CDC previa a la infusión de imlifidasa es positiva:
  - Repetir la PC-CDC con la muestra obtenida a las 2 horas y/o a las 4 horas posinfusión y si es negativa proceder al trasplante.
  - Si en la muestra a las 4 horas la PC-CDC continúa siendo positiva, infundir una segunda dosis de imlifidasa (0,25 mg/kg de peso total) y repetir la PC-CDC con muestra extraída a las 2h de la segunda infusión y si es negativa proceder al trasplante.
  - Si la PC-CDC continúa siendo positiva después de la segunda dosis, contraindicar el trasplante.

- Para confirmar la conversión de PC-CDC en negativa deben evitarse los falsos positivos por presencia de anticuerpos de isotipo IgM, estos deben inactivarse para poder evaluar específicamente la capacidad citotóxica de IgG. Los anticuerpos de isotipo IgM son capaces de dar lugar a PC-CDC positivas, que no contraindican el trasplante y cuya reactividad no se negativizará tras la administración de imlifidasa ya que rompe solo la IgG.
- Evitar el uso de antiglobulina humana (AGH), a menos que se demuestre que va dirigida a la porción Fc y no a la parte Fab de la IgG (interferirá en la lectura de la PC-CDC tras tratamiento imlifidasa).

✓ Imlifidasa también escinde IgG de conejo, por lo que no se deben usar en las PC-CF anticuerpos de detección primarios y secundarios de conejo en las pruebas realizadas a pacientes tratados con imlifidasa.

✓ Si la PC continúa siendo positiva después de imlifidasa y no se realiza el trasplante con esa oferta de órgano específica y/o si el trasplante no pudo proceder por razones no inmunológicas después de la administración de imlifidasa, se priorizará al paciente tratando de obtener ofertas de órganos cuando el perfil de anticuerpos se haya modificado en la breve ventana (hasta 4-5 días) después de imlifidasa.

a) Se realizará la evaluación inmunológica diariamente posterior a imlifidasa.

b) Se revisarán y actualizarán los antígenos inaceptables listados en PATHI según la evaluación inmunológica repetida.

c) Una vez cesado el efecto de imlifidasa y el perfil de anticuerpos del paciente haya vuelto a su línea base se volverán a listar todos los antígenos inaceptables, sin realizar *delisting* que vaya a requerir tratamiento con imlifidasa.

8.7. Inmunosupresión tras tratamiento con imlifidasa

El principal cambio en el tratamiento inmunosupresor tras la infusión de imlifidasa respecto al tratamiento recibido habitualmente en pacientes de alto riesgo inmunológico, es la terapia de inducción. Imlifidasa degrada los fármacos habitualmente utilizados en la terapia de inducción convencional, incluyendo rATG, basiliximab y alemtuzumab. Como excepción, imlifidasa no degrada la IgG equina, por lo que el ATG equino (ATGAM) sí puede utilizarse de forma concomitante. rATG de conejo ha demostrado repetidamente un perfil de seguridad y eficacia mejor que las estrategias de inducción con alemtuzumab y ATGAM[51,52]. Imlifidasa se elimina en aproximadamente 89 horas en promedio, por lo que rATG se puede utilizar a partir del día 4. Por lo tanto, recomendamos la infusión de rATG de conejo comenzando el día 4 a una dosis de 1,5 mg/kg/día. Para compensar el retraso en utilización de la terapia de inducción, se pautan altas dosis de corticoides hasta el día 4 postrasplante (**Figura 5**). Imlifidasa también digiere la IgG de rituximab e IgIV, por lo que su administración también debe retrasarse. Como excepción, imlifidasa no escinde eculizumab al nivel de dosis recomendado.

Se recomienda la inmunosupresión de mantenimiento con terapia triple basada en tacrolimus, mofetil micofenolato o ácido micofenólico y prednisona (a introducir tras la metilprednisolona IV

del día 4). Se seguirá la política local en trasplantes de alto riesgo inmunológico para ajustar las dosis objetivo de tacrolimus y micofenolato.

Los detalles del tratamiento sugerido son los siguientes:

Esteroides:

- ✓ Día 0: Metilprednisolona 500 mg/día
- ✓ Días 1-3: Metilprednisolona 250 mg/día
- ✓ Día 4: Metilprednisolona 125 mg/día
- ✓ A partir del día 5: Prednisona 20 mg una vez al día por vía oral
- ✓ Se reducirá gradualmente hasta 5 mg de prednisona en el tercer mes.

Tacrolimus:

- ✓ Hasta el sexto mes: Nivel en sangre recomendado de 8-12 µg/L
- ✓ A partir del sexto mes: Nivel en sangre recomendado de 6-10µg/L

Micofenolato mofetilo o micofenolato sódico / inhibidores de mTOR: Se recomienda la terapia con micofenolato sódico, aunque se valorará la utilidad de pautar inhibidores de mTOR en vez de micofenolato en pacientes con riesgo de infecciones, según experiencia del centro.

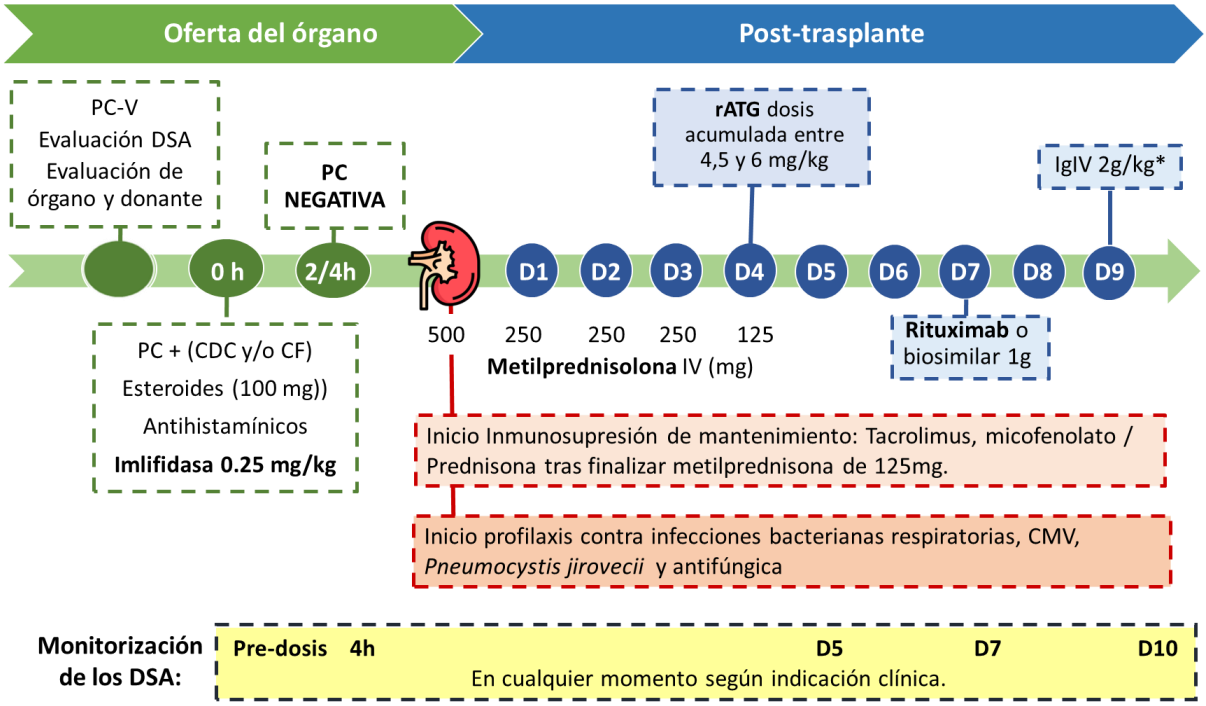

Figura 5: Esquema del consenso español de administración de terapias inmunosupresoras y profilácticas tras tratamiento con imlifidasa. *Dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) se administrará dividido en 2 días consecutivos (días 9 y 10 postrasplante).

Inducción:

- ✓ A partir del día 4: **rATG** con dosificación según el protocolo local, con una dosis final acumulada entre 4,5 y 6 mg/kg.
- ✓ **Rituximab** o biosimilar**:** 1g el día 7 postrasplante.
- ✓ **IgIV:** Día 9 y 10: 1g/kg cada día. La dosis acumulada máxima de IgIV en estos 2 días es de 140 gramos.

La adopción rutinaria de otros tratamientos inmunosupresores profilácticos (ej. eculizumab, esplenectomía) no está justificada.

8.8. Profilaxis tras tratamiento con imlifidasa

- ✓ Profilaxis antibiótica durante cuatro semanas para reducir el riesgo de infección bacteriana respiratoria.
- ✓ Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) durante 3 meses o más según la política del centro.
- ✓ Profilaxis contra CMV con Vanganciclovir durante al menos 100 días en todos los escenarios excepto el estado CMV D-R-.
- ✓ Profilaxis antifúngica y contra la tuberculosis y seguimiento de estas infecciones, según la política del centro para el cuidado del trasplante renal de alto riesgo inmunológico.

8.9. Monitorización inmunológica y manejo del rechazo.

Se recomienda monitorizar los anticuerpos anti HLA (SAB-Luminex), como mínimo, en las siguientes muestras: predosis; 4h post imlifidasa; Día +5, +7, +10, +14, +21, Mes +1, +2, +3, +6, +9, anual, o en cualquier momento según indicación clínica. La evaluación de los DSA previos a la infusión de imlifidasa (predosis) puede reemplazarse por estudios SAB previos, realizados con muestras de los 3 meses previos al trasplante. El estudio de SAB a las 4 horas nos servirá para determinar el efecto de la imlifidasa con mayor sensibilidad.

Un modo rápido y coste-efectivo de evaluar la reaparición precoz de los anticuerpos es realizar determinaciones seriadas de los niveles de IgG. Se recomienda evaluar los niveles de IgG diariamente o en días alternos durante los primeros días postrasplante, hasta el tratamiento con IgIV. En torno al día 10 postrasplante se espera el rebote de DSA. Si el rebote de los anticuerpos es más tardío se recomienda realizar estudios de SAB-Luminex al menos semanales para monitorizarlo de forma estrecha.

El rechazo se diagnosticará siempre con biopsia renal. Esta se realizará cuando se produzca un deterioro de la función renal y si se detecta rebote de los DSA o aparición de DSA de novo. También se considerará su realización en pacientes con función retardada del injerto tras la primera semana postrasplante. Es importante que la biopsia se evalué siguiendo los criterios de Banff2022 y los resultados estén disponibles pronto (ej. en menos de 48 horas).

Es aconsejable en este grupo de pacientes la realización de biopsias por protocolo: una precoz (dentro de los 3 primeros meses) y otra al año postrasplante.

El rechazo celular o humoral clínico o comprobado por biopsia debe tratarse según la práctica local. Recomendamos:

- ✓ aABMR o rechazo mixto: 5-7 sesiones de recambio plasmático, con 100mg/kg de IgIV tras cada ciclo / IgIV acumulativo de 2 g/kg, ya sea parcialmente después de cada sesión de recambio plasmático, o como una dosis única después de la última sesión; y una dosis de rituximab biosimilar al finalizar los ciclos.
- ✓ Se puede considerar el uso de eculizumab para terapia de rescate en ABMR activo resistente, especialmente cuando la inmunohistoquímica de la biopsia indique presencia de C4d o los DSA sean fijadores de complemento.
- ✓ Rechazo celular sin signos de ABMR: bolos de corticoides (1.000 mg/día metilprednisolona o según protocolo del centro) durante 3 días. En caso de rechazo celular refractario se añade terapia de depleción de linfocitos con rATG.

8.10. Seguimiento clínico

Los pacientes acudirán a consulta con el nefrólogo semanalmente hasta los 2 meses y una vez al mes hasta el primer año postrasplante.

8.11. Recogida de datos

Se realizará una recogida obligatoria de datos del trasplante habilitado con imlifidasa en el registro español de imlifidasa. Este registro nacional, de resultados de pacientes tratados con imlifidasa, habilitado por la ONT, recogerá los datos de:

- ✓ Situación en lista de espera del paciente trasplantado: tiempo en lista de espera, tiempo de diálisis, fecha de delisting, fecha de trasplante.
- ✓ Grado de sensibilización HLA (PRAc pre y post-*delisting*), tipo y titulo de los DSA, resultados de las PC-CDC y FC.
- ✓ Monitorización de los DSA en el postrasplante.
- ✓ Resultado de las biopsias.
- ✓ Posibles efectos secundarios del fármaco, especialmente infecciones graves.

Estos datos anonimizados se analizarán anualmente. Los eventos adversos se informan a la AEMPS, por parte del nefrólogo.

La recogida de esta información es crítica para el seguimiento de la actividad y de los resultados del trasplante habilitado con imlifidasa en España. El análisis de este registro facilitará la identificación de variables demográficas, clínicas o inmunológicas asociadas con mejores o peores resultados y nos permitirán actualizar las pautas del tratamiento.

9. CONSIDERACIONES FINALES

El papel de inmunólogos y nefrólogos en el abordaje del paciente sensibilizado debe ser activo, no debemos acomodarnos en permitir únicamente el trasplante sin DSA. Hemos de considerar que no todos los DSA son igualmente deletéreos y evaluar las posibilidades reales de acceso al trasplante de nuestros pacientes. La introducción de la desensibilización pretrasplante con imlifidasa sin duda permitirá acceder el trasplante a pacientes que hasta ahora no era posible trasplantar con suficiente seguridad. Sin embargo, no es la única solución, ya que múltiples pacientes pueden aumentar sus posibilidades de trasplante permitiendo DSA poco deletéreos.

Si la situación clínica del paciente lo permite, recomendamos ir asumiendo el riesgo de manera escalonada, comenzando por facilitar el trasplante con una estrategia de *delisting* de bajo riesgo y aumentando el nivel de riesgo si en la reevaluación del paciente comprobamos que no ha sido suficiente.

Ante el abordaje del trasplante con DSA preformados, es esencial mantener una vigilancia estrecha postrasplante, estando muy atentos a un posible repunte de los anticuerpos y actuando rápido si esto ocurre, sin esperar al empeoramiento clínico.

Hemos de trabajar juntos para conocer las necesidades de cada paciente y facilitar su acceso al trasplante en las condiciones más adecuadas, evaluando riesgos y beneficios de manera conjunta. En definitiva, hemos de personalizar el estudio de acceso al trasplante y estratificar al receptor según el riesgo.

No podemos dejar de considerar que estas medidas van a suponer un incremento en el coste económico del trasplante, especialmente si se requiere el tratamiento con imlifidasa. Estimaciones basadas en el número de pacientes que han permanecido 1-2 años en PATHI sin trasplantarse sugieren que 350-450 pacientes podrían ser actualmente candidatos a *delisting* con imlifidasa, con incrementos anuales de 50-100 pacientes. Consideramos esencial que se llegue a un acuerdo de financiación centralizado nacional o, como mínimo, de las comunidades autónomas, que garantice la equidad de acceso al trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Circular-ONT-1_2019_DERIVACION-PACIENTES-PARA-TX-ENTRE-CCAA.pdf
2. Mazuecos A, Álvarez A, Nieto A, et al. Kidney Transplantation Results in Very Highly Sensitized Patients Included in a Virtual Crossmatch Program: Analysis of Kidney Pairs. *Transplant Proc*. 2016;48(9):2899-2902. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.051
3. Valentin MO, Crespo M, Fernandez C, et al. Improving the Access of Highly Sensitized Patients to Kidney Transplantation From Deceased Donors: The Spanish PATHI Program With Allocation Based on the Virtual Crossmatch. *Transplantation*. 2024;108(3):787-801. doi:10.1097/TP.0000000000004824
4. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318-326. doi:10.1056/NEJMoa1012376
5. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374(10):940-950. doi:10.1056/NEJMoa1508380
6. Koo TY, Lee JH, Min SI, et al. Presence of a survival benefit of HLA-incompatible living donor kidney transplantation compared to waiting or HLA-compatible deceased donor kidney transplantation with a long waiting time. *Kidney Int*. 2021;100(1):206-214. doi:10.1016/j.kint.2021.01.027
7. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet*. 2017;389(10070):727-734. doi:10.1016/S0140-6736(16)31595-1
8. Noble J, Metzger A, Daligault M, et al. Immortal Time-Bias-Corrected Survival of Highly Sensitized Patients and HLA-desensitized Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2629-2638. doi:10.1016/j.ekir.2021.07.024
9. Frutos MÁ, Crespo M, Valentín M de la O, et al. Recomendaciones para el trasplante renal de donante vivo. *Nefrología*. 2022;42:1-128. doi:10.1016/j.nefro.2021.10.002
10. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Rostaing L. Desensitization in Crossmatch-positive Kidney Transplant Candidates. *Transplantation*. 2023;107(2):351-360. doi:10.1097/TP.0000000000004279
11. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):922-936. doi:10.2215/CJN.08140910
12. Vincenti F, Bestard O, Brar A, et al. Isatuximab Monotherapy for Desensitization in Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(3):347-360. doi:10.1681/ASN.0000000000000287
13. Kwun J, Matignon M, Manook M, et al. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1206-1219. doi:10.1681/ASN.2018121254

14. Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessaris N, Thaunat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int*. 2021;34(6):1005-1018. doi:10.1111/tri.13874

15. Keith DS, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):684-693. doi:10.2215/CJN.05930615

16. Circular-ONT-1_2019_DERIVACION-PACIENTES-PARA-TX-ENTRE-CCAA.pdf. Accessed July 10, 2024. https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Circular-ONT-1_2019_DERIVACION-PACIENTES-PARA-TX-ENTRE-CCAA.pdf

17. Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales CE, Redondo-Pachón D, et al. Increased mortality after kidney transplantation in mildly frail recipients. *Clin Kidney J*. 2022;15(11):2089-2096. doi:10.1093/ckj/sfac159

18. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, et al. Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney Int Rep*. 2019;4(5):656-666. doi:10.1016/j.ekir.2019.01.014

19. Visentin J, Bachelet T, Aubert O, et al. Reassessment of the clinical impact of preformed donor-specific anti-HLA-Cw antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(5):1365-1374. doi:10.1111/ajt.15766

20. Pinelli DF, Zachary AA, Friedewald JJ, et al. Prognostic tools to assess candidacy for and efficacy of antibody-removal therapy. *Am J Transplant*. 2019;19(2):381-390. doi:10.1111/ajt.15007

21. Tambur AR, Schinstock C, Maguire C, Lowe D, Smith B, Stegall M. Estimating alloantibody levels in highly sensitized renal allograft candidates: Using serial dilutions to demonstrate a treatment effect in clinical trials. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1278-1284. doi:10.1111/ajt.16363

22. Tambur AR, Wiebe C. HLA Diagnostics: Evaluating DSA Strength by Titration. *Transplantation*. 2018;102(1S Suppl 1):S23-S30. doi:10.1097/TP.0000000000001817

23. Tambur AR, Schinstock C. Clinical utility of serial serum dilutions for HLA antibody interpretation. *HLA*. 2022;100(5):457-468. doi:10.1111/tan.14781

24. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leucocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2017;30(4):347-359. doi:10.1111/tri.12873

25. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(5):e1002572. doi:10.1371/journal.pmed.1002572

26. Courant M, Visentin J, Linares G, et al. The disappointing contribution of anti-human leukocyte antigen donor-specific antibodies characteristics for predicting allograft loss. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1872. doi:10.1093/ndt/gfy182

27. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):457-467. doi:10.1681/ASN.2013101144

28. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1573-1580. doi:10.1111/ajt.12786

29. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol*. 2013;28(4):148-153. doi:10.1016/j.trim.2013.05.001

30. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32(2):66-71. doi:10.1016/j.trim.2015.01.002

31. Orandi BJ, Chow EHK, Hsu A, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2015;15(2):489-498. doi:10.1111/ajt.12982

32. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation*. 2017;101(10):2440-2448. doi:10.1097/TP.0000000000001650

33. Marfo K, Ajaimy M, Colovai A, et al. Pretransplant immunologic risk assessment of kidney transplant recipients with donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies. *Transplantation*. 2014;98(10):1082-1088. doi:10.1097/TP.0000000000000191

34. García-Jiménez S, Paz-Artal E, Trujillo H, et al. A personalised delisting strategy enables successful kidney transplantation in highly sensitised patients with preformed donor-specific anti HLA antibodies. *HLA*. 2024;103(6):e15572. doi:10.1111/tan.15572

35. Senev A, Lerut E, Van Sandt V, et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(11):3100-3113. doi:10.1111/ajt.15414

36. Kamar N, Bertrand D, Caillard S, et al. Imlifidase in Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients With a Positive Crossmatch Against a Deceased Donor. *Kidney International Reports*. 2024;9(10):2927-2936. doi:10.1016/j.ekir.2024.07.024

37. Tambur AR, Bestard O, Campbell P, et al. Sensitization in transplantation: Assessment of Risk 2022 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2023;23(1):133-149. doi:10.1016/j.ajt.2022.11.009

38. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull*. 2015;114(1):113-125. doi:10.1093/bmb/ldv013

39. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2015;351:h3557. doi:10.1136/bmj.h3557

40. Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M, et al. Impact of persistent and cleared preformed HLA DSA on kidney transplant outcomes. *Hum Immunol*. 2018;79(6):424-431. doi:10.1016/j.humimm.2018.02.014

41. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. *Transplantation*. 2020;104(5):911-922. doi:10.1097/TP.0000000000003095

42. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *Am J Transplant*. 2018;18(11):2752-2762. doi:10.1111/ajt.14733

43. Ge S, Chu M, Choi J, et al. Imlifidase Inhibits HLA Antibody-mediated NK Cell Activation and Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC) In Vitro. *Transplantation*. 2020;104(8):1574-1579. doi:10.1097/TP.0000000000003023

44. Winstedt L, Järnum S, Nordahl EA, et al. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS--A Novel Therapeutic Opportunity. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132011. doi:10.1371/journal.pone.0132011

45. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation*. 2021;105(8):1808-1817. doi:10.1097/TP.0000000000003496

46. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):442-453. doi:10.1056/NEJMoa1612567

47. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg*. 2018;268(3):488-496. doi:10.1097/SLA.0000000000002924

48. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021;21(12):3907-3918. doi:10.1111/ajt.16754

49. Roux A, Bunel V, Belousova N, et al. First use of imlifidase desensitization in a highly sensitized lung transplant candidate: a case report. *Am J Transplant*. 2023;23(2):294-297. doi:10.1016/j.ajt.2022.11.025

50. Idefirix | European Medicines Agency. Accessed July 10, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix

51. Comparing Outcomes between Antibody Induction Therapies in Kidney Transplantation - PubMed. Accessed July 10, 2024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320767/

52. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B, et al. Five-year follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):136-141. doi:10.1097/01.tp.0000132329.67611.3f

ANEXO 1. MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PARA EL TRASPLANTE RENAL DE PACIENTES ALTAMENTE SENSIBILIZADOS CON ANTICUERPOS ANTI-HLA DONANTE-ESPECÍFICOS

Antes de firmar el presente consentimiento, es importante que lea atentamente la siguiente información y comente con su médico cualquier duda. Es necesario que sepa por qué se le propone este abordaje, qué implicaciones clínicas tiene, los posibles beneficios, riesgos y molestias que puede conllevar y cómo se utilizarán sus datos.

1. ¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DE REALIZAR ESTE ABORDAJE?

Usted está diagnosticado de insuficiencia renal crónica avanzada y se encuentra en lista de espera para un trasplante de riñón, con muy pocas opciones de encontrar un donante compatible por su alta tasa de sensibilización. Esta alta tasa de sensibilización implica que usted presenta anticuerpos frente a multitud de proteínas HLA, de modo que es difícil encontrar un donante que no tenga ninguna de estas proteínas, haciendo que su trasplante puede demorarse o no llevarse a cabo.

El trasplante en presencia de anticuerpos frente al donante aumenta el riesgo de rechazo del riñón trasplantado. Para minimizar ese riesgo, podemos "permitir" el trasplante con anticuerpos de menor intensidad y podemos aplicar tratamientos de desensibilización. Estos tratamientos disminuyen o eliminan el nivel de anticuerpos, permitiendo la realización del trasplante. Uno de estos tratamientos de desensibilización (imlifidasa), actualmente se autoriza en una sola ocasión para cada paciente, incluso si el trasplante no llega a realizarse por cualquier motivo. En el periodo postrasplante vigilaremos de forma muy estrecha la función del riñón y la posible recuperación de los anticuerpos anti-HLA ajustando el tratamiento y tratando de minimizar el riesgo de rechazo.

Antes de recibir esta propuesta, su situación ha sido discutida por un equipo multidisciplinar de especialistas en trasplante renal y se ha llegado al consenso de que el beneficio de facilitar su acceso al trasplante supera al riesgo de realizarlo en presencia de anticuerpos frente al HLA del donante. Entendemos que sin asumir dicho riesgo sus opciones de trasplante son muy reducidas.

2. ¿QUÉ ME PASARÁ SI DECIDO NO CONSENTIR ESTA PROPUESTA?

Usted es quien decide si aceptar o no esta propuesta. Si decide no aceptarla, no tendrá ningún tipo de desventaja, ni en el tratamiento médico, ni en la atención que tiene derecho a recibir. Su tratamiento se realizará de conformidad con la práctica clínica para los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y usted continuará con su tratamiento actual de diálisis. No obstante, ha de ser consciente de que las posibilidades de encontrar un donante frente al que no tenga anticuerpos son muy reducidas. Hable de este tema con su médico.

Si decide aceptar esta propuesta, ha de firmar este consentimiento informado, siendo posible retirarlo, previo contacto con su médico, en cualquier momento. Hacerlo no afectará a la atención que va a recibir. Periódicamente, hasta que reciba la oferta de un órgano, se le realizarán analíticas específicas para medir sus anticuerpos.

3. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS DEL TRASPLANTE CON ANTICUERPOS ANTI-HLA?

El trasplante con anticuerpos frente al HLA del donante supone un incremento en el riesgo de rechazo. De producirse el rechazo, puede afectar al tiempo de funcionamiento del riñón trasplantado. Después del trasplante, permanecerá hospitalizado según la práctica clínica habitual, normalmente unas dos semanas, si bien la duración de la hospitalización podría variar. Durante estas semanas y en sus seguimientos posteriores, su equipo médico revisará su estado de salud y realizará los controles analíticos pertinentes para vigilar la funcionalidad del riñón trasplantado y la posible aparición de marcadores indicativos de rechazo. En alguna de las visitas al hospital, es probable que se le haga una biopsia de su nuevo riñón para poder diagnosticar con seguridad la presencia o ausencia de rechazo.

Riesgos relacionados con el tratamiento desensibilizador

El tratamiento desensibilizador está dirigido a disminuir o eliminar temporalmente los anticuerpos, afectando al sistema inmunitario. La reacción adversa más frecuente es el riesgo de infecciones. Para reducir este riesgo, recibirá tratamiento profiláctico de antibióticos.

Además, existe un pequeño riesgo de reacciones alérgicas o de reacciones a la perfusión de algunos medicamentos. Pueden presentarse como problemas respiratorios leves, escalofríos, picor o náuseas, sin embargo, estas reacciones también podrían ser graves. Por lo general, es más probable que las reacciones alérgicas a los medicamentos se presenten en personas con alergias a otros fármacos, alimentos o elementos del entorno. Si presenta alergias o tiene asma, hágaselo saber a su médico. Si durante el tratamiento presenta alguno de los síntomas que hemos mencionado antes, debe informar al equipo de trasplante de inmediato.

Si es mujer en edad fértil, para evitar cualquier riesgo, indique a su médico si está embarazada, prevé quedarse embarazada o si es madre lactante.

Riesgos relacionados con la biopsia

La biopsia se realizará como parte del estudio postrasplante, pero también en el caso de que su médico observe signos de rechazo. Para la biopsia se obtiene una pequeña muestra de tejido del riñón trasplantado, utilizando una aguja fina. Es posible que sienta un leve dolor en el lugar de la punción y pueden producirse pequeños sangrados. En raras ocasiones, puede producirse una hemorragia más grande. Una complicación menos frecuente, pero potencial, de una biopsia de riñón es la infección. Si se produce una infección después de una biopsia de riñón, se iniciará tratamiento con antibióticos si se considera adecuado. Como con cualquier procedimiento invasivo, existe un riesgo potencial de daño interno al riñón o a los órganos cercanos.

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE ACEPTAR UN TRASPLANTE CON ANTICUERPOS ANTI-HLA DONANTE-ESPECÍFICOS?

Si acepta la presente propuesta, el principal beneficio es que tendrá más posibilidades de trasplantarse y de ser necesario recibirá tratamiento que eliminará los anticuerpos perjudiciales

durante tiempo suficiente para realizar el trasplante. Sin embargo, no podemos garantizar el éxito del trasplante ni el estado del riñón a lo largo del tiempo.

5. TRATAMIENTO DE LOS DATOS PERSONALES

Su privacidad es muy importante para nosotros. El centro se asegurará de que los principios que se contemplan en la normativa de protección de datos se tratan de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (LOPD) y cualquier otro nuevo reglamento de desarrollo.

¿Para qué se utilizarán mis datos?

Sus datos se utilizarán dentro de las actividades de investigación necesarias para:

- Comprender la efectividad y los mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores,
- Obtener más conocimientos sobre los anticuerpos anti HLA y el riesgo de rechazo,
- Aprender y planificar nuevos estudios o mejorar los métodos de análisis científico,
- Publicar los resultados en revistas científicas o utilizarlos con fines formativos.

¿Quién es el responsable?

El centro es responsable de todos los datos que aparecen en la historia clínica y que pueden identificarle. El acceso a su información personal identificada estará limitado al personal del Hospital y a las autoridades sanitarias. Si se utilizan sus datos para fines científicos, se recopilarán de forma codificada, garantizando la confidencialidad en todo momento conforme a las normativas vigentes.

En cuanto a sus datos tiene derecho a consultar qué datos se guardan, quién los utiliza y con qué finalidad; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso. Puede oponerse al uso de sus datos personales o limitarlo. Puede ponerse en contacto con el delegado de protección de datos de su centro o con el médico que figura en este documento.

6. ¿QUIÉN HA REVISADO EL PROTOCOLO?

Un grupo independiente de profesionales sanitarios en el ámbito del trasplante ha realizado una guía con las pautas a seguir en este procedimiento. Este procedimiento y el presente documento han sido revisados y han recibido la opinión favorable del Comité de Ética de su hospital, a fin de proteger su seguridad, derechos, bienestar y dignidad.

7. ¿CON QUIÉN DEBO CONTACTAR SI NECESITO MÁS INFORMACIÓN O AYUDA?

En el caso de que tenga preguntas acerca del procedimiento, póngase en contacto con su médico (véase los datos de contacto en la siguiente página de este documento).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- He recibido verbalmente información sobre el citado procedimiento y he leído la información escrita adjunta.
- He tenido la oportunidad de comentar el contenido del documento con mi médico y hacer preguntas.
- Acepto la presente propuesta, siendo mi decisión totalmente voluntaria.
- Soy consciente de que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin tener que justificarme y sin que ello afecte a mi atención médica futura.
- Entiendo y acepto que se obtendrán muestras de sangre/orina y biopsias para vigilar la aparición de rechazo, tal como se describe en esta información.
- Acepto que representantes autorizados de las autoridades sanitarias puedan tener acceso a mi historia clínica tal como se describe en esta información.
- Entiendo que recibiré una copia del documento de consentimiento firmado.

FIRMA DEL PACIENTE:

_____ _____

Nombre del paciente (en mayúsculas) Firma

Fecha de la firma: _____

FIRMA DEL MÉDICO:

He explicado personalmente la presente propuesta al paciente en términos no técnicos y confirmo que este ha leído la información y que ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y que estas le han sido respondidas. Certifico que el paciente consiente libremente y que ha recibido una copia de esta información y del documento de consentimiento firmado.

_____

Nombre del médico que obtuvo el consentimiento (en mayúsculas) Firma

Fecha de la firma: _____

Datos de contacto:

ANEXO 2. RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS SAB DE FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO

Para abordar el trasplante en presencia de DSA es importante resaltar que no todos los anticuerpos son iguales en términos de patogenicidad. Su efecto sobre el aloinjerto es heterogéneo, desde rechazo agudo mediado por anticuerpos y disfunción inmediata del aloinjerto, pasando por rechazo más indolente o subclínico con deterioro progresivo del injerto, hasta resolución de los anticuerpos y ausencia de efecto medible sobre el aloinjerto.

Una de las características patogénicas de los anticuerpos anti-HLA, reconocida desde hace décadas, es su capacidad fijadora de complemento[1]. Desde el año 1969 hasta nuestros días se ha evaluado rutinariamente la capacidad de los anticuerpos anti-HLA de activar la cascada del complemento, mediante las pruebas cruzadas por citotoxicidad dependiente de complemento. Hoy en día disponemos de otras técnicas que nos permiten determinar con mayor sensibilidad que la PC-CDC esta capacidad fijadora del complemento. Las dos plataformas de estudio SAB-Luminex disponen de técnicas para evaluar los anticuerpos fijadores de complemento mediante la tecnología Luminex: Ensayo C1q (C1qScreen™, One Lambda) y ensayo C3d (Lifecodes C3d, Immucor). Estos ensayos pueden ser útiles en algunos pacientes individuales para estratificar mejor el riesgo de fracaso del injerto.

El propósito de esta guía es proporcionar unas pautas de *delisting* de anticuerpos anti-HLA y tratamientos inmunosupresores que faciliten el acceso al trasplante de pacientes altamente sensibilizados intentando minimizar el riesgo de rechazo. Para este propósito el estudio de anticuerpos fijadores de complemento nos será de utilidad especialmente cuando tengamos que afrontar el acceso al trasplante tras un *delisting* de alto riesgo.

En España, los donantes se seleccionan tras realizar una PC-V y, si la oferta es aceptada, por el centro receptor, el órgano es transportado a dicho centro. Hasta la fecha, la tasa de rechazos por obtener PC-CDC positivas en el centro receptor ha sido mínima. Sin embargo, es de esperar que, si la estrategia de *delisting* se asume por la mayor parte de los grupos, esta tasa pueda aumentar notablemente. A este respecto, cabe destacar que el resultado del estudio de fijación de complemento con Luminex correlaciona muy bien con el resultado de las PC-CDC (experiencia propia del Hospital Univ. 12 de Octubre con estudio C1q). Los DSA-C1q negativos resultan en PC-CDC negativas y los DSA-C1q positivos pueden resultar en PC-CDC positivas o negativas (el ensayo C1q es más sensible que las PC-CDC) (**Figura 1**). Es decir, si tenemos que realizar un *delisting* de anticuerpos de elevada MFI y lo hacemos sólo con aquellos "no fijadores de complemento" aumentaremos notablemente las garantías de obtener una PC-CDC negativa.

Aunque se ha indicado la correlación positiva entre la MFI y el resultado del estudio C1q[2], ésta no es una correlación absoluta. Hay pacientes con anticuerpos de alta MFI en estudio SAB-IgG convencional que son negativos en ensayo C1q (**Figura 2**). Además, aunque con mucha menor frecuencia, podemos encontrarnos con anticuerpo de baja MFI en estudio SAB-IgG convencional que

[1] Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280(14):735-739. doi:10.1056/NEJM196904032801401

[2] Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(5):e1002572. doi:10.1371/journal.pmed.1002572

resultan ser fuertes fijadores de complemento (**Figura 3**) en ensayo C1q. Por lo tanto, los ensayos de C1q, C3d proporcionan información adicional más allá de la fuerza/título del DSA

Figura 1. Estudio C1q de pacientes con múltiples DSA detectados en estudio de anticuerpos convencional (PRA calculado = 100%) estudiado en panel de 58 células resultando en 17 pruebas cruzadas positivas por CDC (PRA-CDC 30%). En todas las PC-CDC positivas las células utilizadas presentan en su fenotipo HLA alguno de los DSA detectados en ensayo C1q: 21 células A2 / 14 PC-CDC positivas; 2 células B52/ 2 PC-CDC positivas; 3 células B51 / 1 PC-CDC positiva; 2 células B63 / 2PC-CDC positivas; 4 células B57 / 3 PC-CDC positivas.

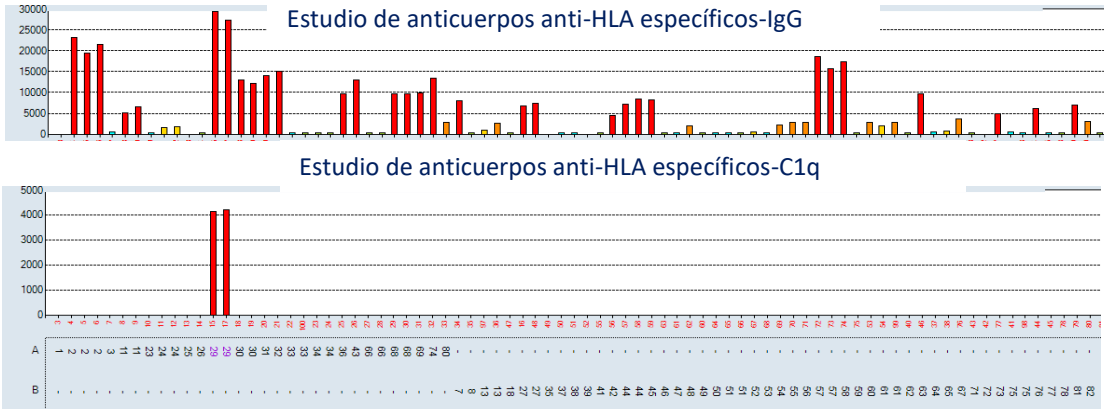

Figura 2. Paciente con varios DSA de alta MFI, la mayoría negativos en estudio C1q

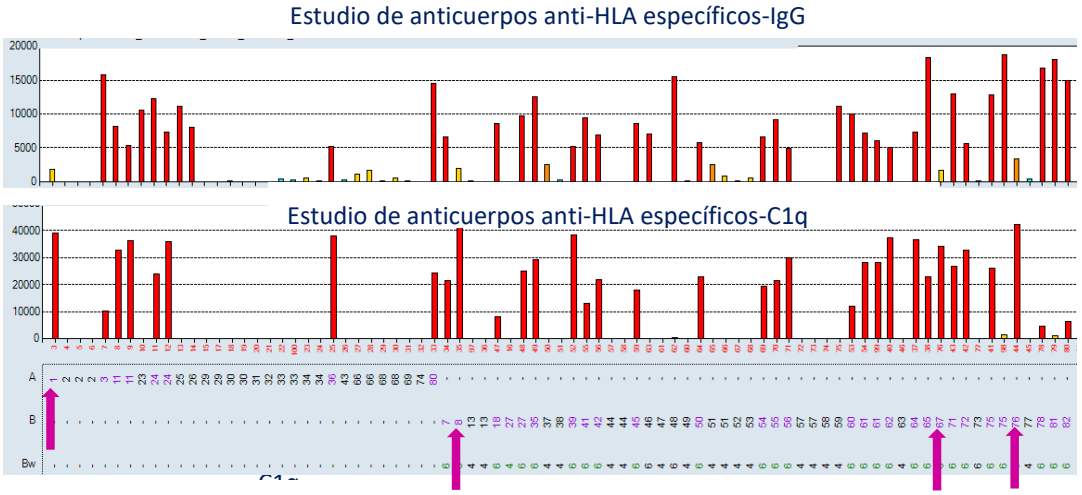

Figura 3. Paciente con varios DSA de baja MFI en estudio de anticuerpos anti HLA convencional, claramente positivos en estudio C1q

- ✓ Recomendamos realizar el estudio C1q / C3d a aquellos pacientes en los que se requiera el *delisting* de anticuerpos de elevada MFI (>5.000)
- ✓ Recomendamos realizar el estudio C1q / C3d a aquellos pacientes en los que, en presencia de DSA de bajo MFI (< 5.000), se obtengan PC-CDC positivas.

ANEXO 3. INFORMACIÓN DISPONIBLE SOBRE IMLIFIDASA

- ✓ Idefirix : EPAR - Product information: Idefirix, INN-imlifidase (europa.eu)
- ✓ Ficha técnica idefirix 11 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201471001/FT_1201471001.html#0
- ✓ Imlifidasa. Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. 1 vial. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=732129
- ✓ Imlifidasa. Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. 2 viales. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=732130
- ✓ European Medicine Agency: Idefirix Overview: Idefirix | European Medicines Agency (europa.eu)
- ✓ An overview of Idefirix and why it is authorised in the EU: Idefirix, INN-imlifidase (europa.eu)
- ✓ Summary of risk management plan for Idefirix (imlifidase): Idefirix, INN-imlifidase (europa.eu)