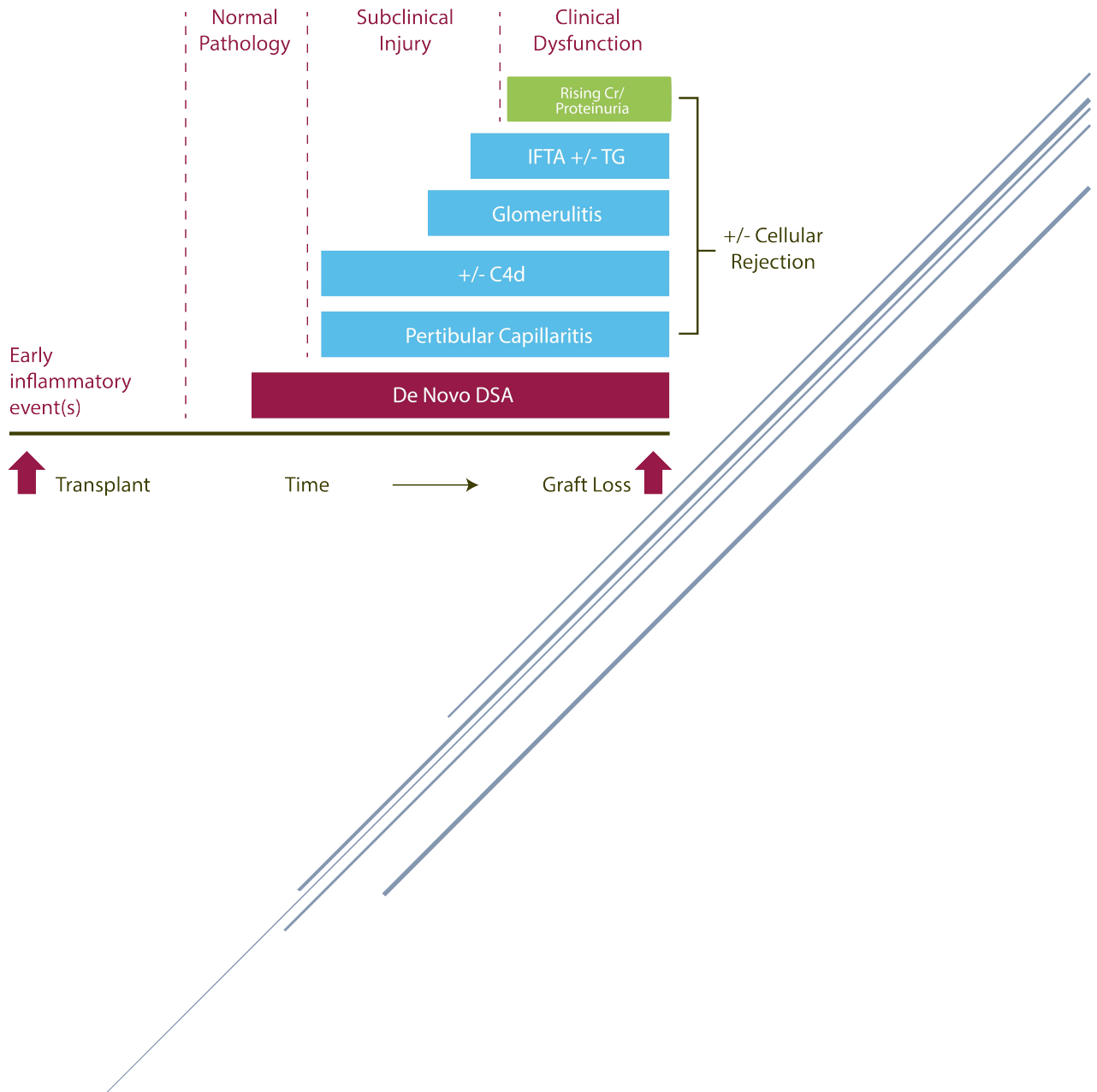


# MONITOREO DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS (DSA)

Detección a tiempo. Resultados óptimos



Monitoreo en el Trasplante.  
Un nuevo estándar de cuidado

---

Hay más de 100.000 trasplantes de órganos sólidos realizados anualmente en todo el mundo, 29.000 de los cuales se llevan a cabo en los Estados Unidos <sup>1</sup>. A pesar de las mejoras significativas en la atención post-trasplante, la función del injerto a largo plazo no es el más óptimo. En los Estados Unidos, las tasas de supervivencia del injerto ajustadas a 10 años de los trasplantes renales de donantes fallecidos o vivos son solamente el 42,7% y 59,6%, respectivamente <sup>1</sup>. La falla tardía del injerto, secundario al rechazo mediado por anticuerpos (AMR) es una causa primaria de una disminución de la supervivencia del injerto.

---

One Lambda, Inc., ahora parte de Thermo Fisher Scientific, no asume responsabilidad por cualquier daño a personas y/o bienes por el uso o explotación de cualquiera de los métodos, instrucciones o ideas contenidas en el presente material. Debido a los rápidos avances de las ciencias médicas deberá hacerse una verificación independiente de la tipificación o diagnóstico.

®Luminex es una marca registrada de Corporación Luminex.

©2013 One Lambda, Inc., ahora parte de Thermo Fisher Scientific. Todos los derechos reservados. Septiembre 2013.  
ABALAT S.A. de C.V., distribuidor exclusivo de One Lambda en México. +52(55) 8000-1500

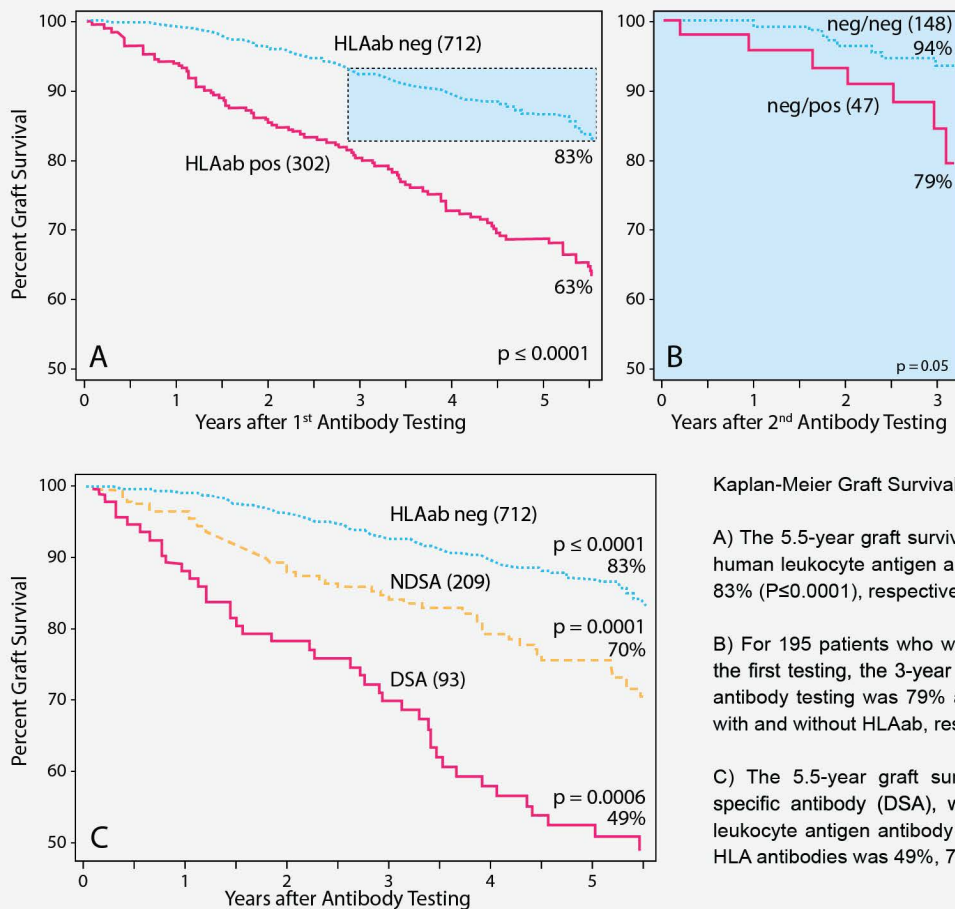
*Traducción de: Donor Specific Antibody (DSA) Monitoring, One Lambda.*

## MONITOREO DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS (DSA)

### EL PAPEL DE LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA EN TRASPLANTE

Históricamente, anticuerpos anti-antígeno leucocitario humano (HLA) se definieron como anticuerpos circulantes preformados presentes en el sistema inmune del receptor que eran el resultado de un evento de sensibilización pre-trasplante (transfusión de sangre, trasplante previo o embarazo). En los últimos años, el concepto de monitoreo post-trasplante para el desarrollo de anticuerpos clínicamente relevantes dirigidos contra donador específico contra HLA de clase I y de clase II, han sido un área significativa de interés dentro de la comunidad de trasplante.

Ya sea detectado antes o después del trasplante, la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados en donantes de órganos, al no tratarse clínicamente, resultan en un ataque inmunológico sobre el órgano trasplantado y aumenta el riesgo de pérdida del injerto y/o rechazo. Los anticuerpos donador específicos (DSA, por sus siglas inglés) atacan el endotelio del aloinjerto, lo que resulta en el rechazo posterior mediado por anticuerpos (AMR, por sus siglas de inglés) <sup>4,5</sup>. La progresión de DSA y los correspondientes eventos clínicos de daño al aloinjerto, resultan en cambios crónicos en el tiempo que comprometen la función del injerto y la sobrevida.



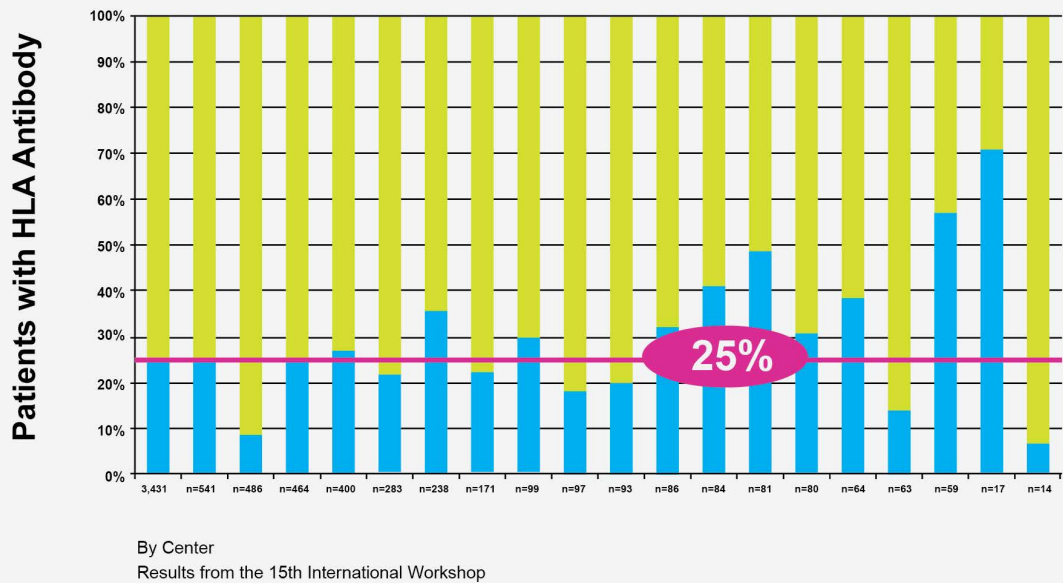
#### Kaplan-Meier Graft Survival Analysis <sup>12</sup>

A) The 5.5-year graft survival of patients with and without human leukocyte antigen antibody (HLAab) was 63% and 83% ( $P \leq 0.0001$ ), respectively.

B) For 195 patients who were tested, HLAab negative at the first testing, the 3-year graft survival after the second antibody testing was 79% and 94% ( $P = 0.05$ ) for patients with and without HLAab, respectively.

C) The 5.5-year graft survival of patients with donor-specific antibody (DSA), with nondonor specific human leukocyte antigen antibody (HLAab) (NDSA), and without HLA antibodies was 49%, 70%, and 83%, respectively.

## Percentage of Transplant Patients that Develop Antibodies Post-Transplant <sup>10</sup>



Estudios de cohortes han logrado demostrar que en un momento dado, aproximadamente el 25% de los receptores de trasplante tienen anticuerpos <sup>2</sup>. Por otra parte, los datos anteriores en el trasplante renal han demostrado que hasta un 96% de los aloinjertos rechazados desarrollan algún nivel de DSA detectable.

Mientras que los marcadores tradicionales pueden ayudar a diagnosticar el estado clínico de los receptores de trasplante de órgano sólido, generalmente son inespecíficos y más a menudo identificados solamente después de haber producido el daño al injerto. Hay fuertes indicios de que los anticuerpos anti-HLA contribuyen al desarrollo de la falla renal crónica, la causa principal de pérdida del aloinjerto renal <sup>8</sup>. La identificación temprana y la posterior eliminación de DSA clínicamente perjudiciales asociados con AMR, tanto antes como después del trasplante, puede impedir la pérdida del aloinjerto <sup>8</sup>.

One Lambda, Inc. ofrece ensayos en fase sólida altamente sensible y específicos que permitan la identificación precisa de DSA tanto antes como después del trasplante. Esta plataforma está siendo utilizada como la metodología de pruebas de diagnóstico estándar de atención en la mayoría de centros de trasplante dentro de los EE.UU.

## EL ESPECTRO DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS.

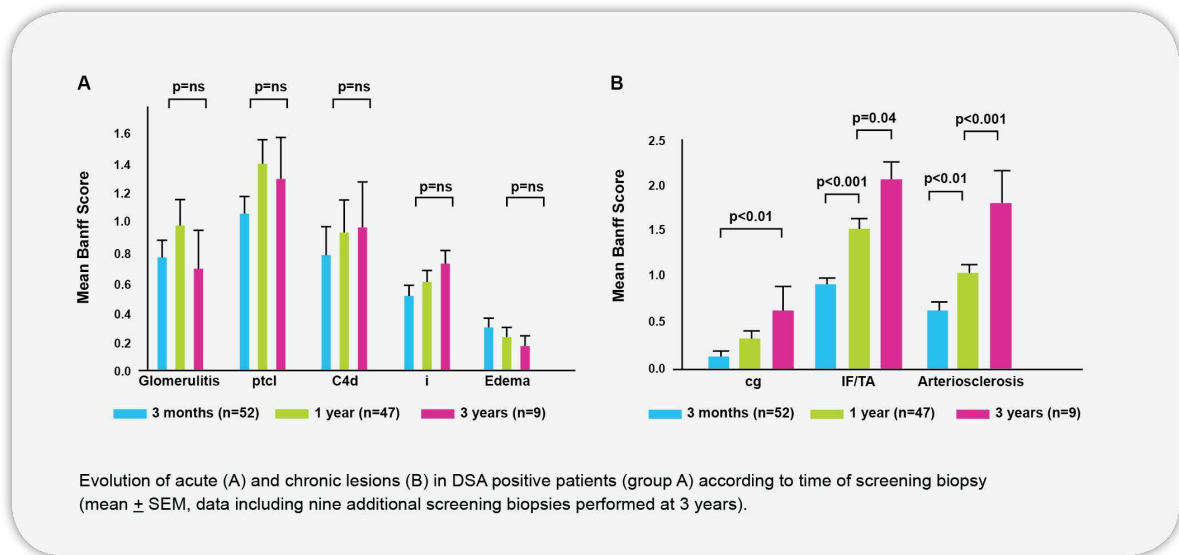
El rechazo mediado por anticuerpo puede presentarse como un proceso agudo temprano, con frecuencia como resultado de una respuesta anamnésica o de memoria o como un proceso tardío y crónico debido a la producción de anticuerpos *de novo*. En la fase aguda, a menudo los anticuerpos preformados que causan rechazo temprano. Los DSA *de novo* también puede desarrollarse a principios del periodo post-trasplante, lo que resulta en el rechazo agudo. Los pacientes con DSA preformados tienen significativamente mayor riesgo de tener un AMR aguda y menor supervivencia del injerto <sup>9</sup>.

El rechazo crónico es una de las principales causas de muerte-pérdida del injerto. Con frecuencia descrito como un proceso de combustión lenta, la repetición de ciclos de lesión de daños mediados por aloanticuerpos y reparación resultan en cambios en la microvasculatura del aloinjerto. Los pacientes con DSA preformados y los que desarrollan de DSA *de novo* tienen un mayor riesgo de sufrir el rechazo crónico.

## Rechazo Sub-Clínico Mediada por Anticuerpos

DSA también puede desarrollarse sin un deterioro inmediato de la función del injerto. Este tipo de rechazo o el rechazo mediado por anticuerpos subclínico (SAMR, por sus siglas inglés), se ha informado tienen un impacto en la disfunción y deterioro del injerto a largo plazo, en lugar de tener un impacto inmediato<sup>6</sup>. Protocolo de biopsias de pacientes con DSA pre formados y SAMR en un estudio realizado por Loupy *et al.*, mostraron la progresión del aumento de las lesiones crónicas de 3 meses a 3 años después del trasplante, mientras persistían las lesiones humorales agudas<sup>24</sup>.

La Inflamación en la microcirculación es más común en las biopsias renales tardías después de un año del trasplante, reflejando la alta frecuencia de DSA *de novo*. SAMR es también un hallazgo frecuente en pacientes con DSA preformados, algunos de los cuales el marcador C4d es negativo para SAMR. Por lo general, la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora se asocia con hallazgos patológicos mencionados<sup>10</sup>.

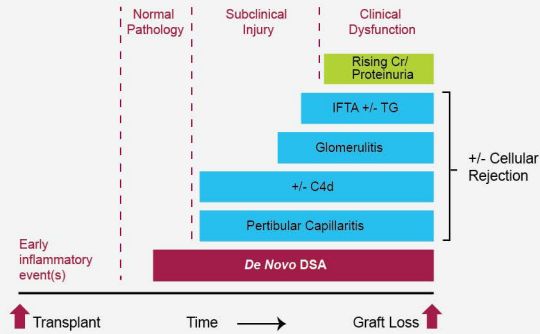


## DSA DE NOVO POST-TRASPLANTE EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ÓRGANO SÓLIDO

El desarrollo de anticuerpos HLA *de novo* específicos del donante (dnDSA, por sus siglas en inglés) en post-trasplante se ha asociado con un mayor tasa de fracaso del injerto<sup>10</sup>. Si bien existe una variación en los porcentajes reportados de pacientes que desarrollan dnDSA, oscila entre el 24% y el 62% se han observado con mayor presencia en receptores de post-trasplante de hígado<sup>12</sup>.

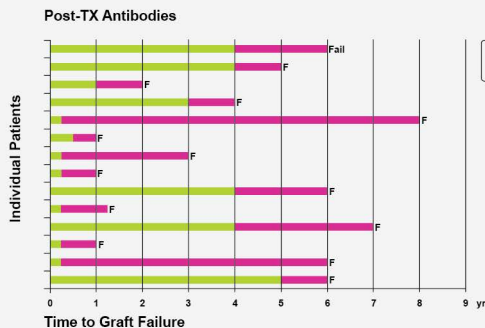
Varios estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que pacientes de trasplante renal que desarrollan DSA *de novo*, principalmente dirigidos para HLA clase II del donante, se asocia con malos resultados, y a menudo es detectable antes falla injerto<sup>10,13</sup>.

Los médicos obtienen una comprensión más profunda del papel desarrollo DSA de novo post-trasplante, ha quedado claro que este fenómeno ha sido subestimado en el pasado, probablemente debido a su manifestación clínica post-trasplante<sup>14</sup>.



Proposed model for patients developing *de novo* donor-specific antibodies as they evolve from transplantation to graft failure. IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy; TG, transplant glomerulopathy. Adapted from reference.<sup>20</sup>

### De Novo Antibody Production<sup>34</sup>



Chronic rejection in patients (n=14) who did not have preformed HLA antibodies prior to transplantation (Ab-) and who were examined for antibodies at 6-month intervals. All the patients developed antibodies (Ab+) (red bars). Antibodies persisted for a period of 6 months to 8 years before the kidney was rejected.<sup>20</sup>

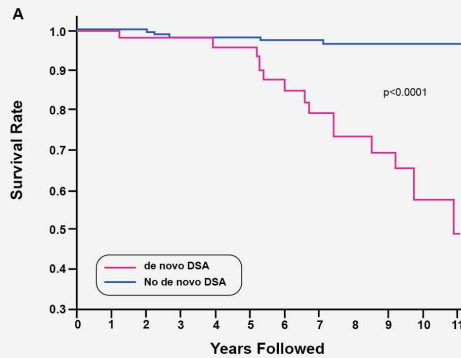
- La producción de anticuerpos *de novo* puede causar AMR subclínico que se asocia con la disfunción del injerto a largo plazo.
- Resultados negativos pueden tardar varios años en producirse después de producción de anticuerpos *de novo*.

### EL RANGO DE DSA *de novo*

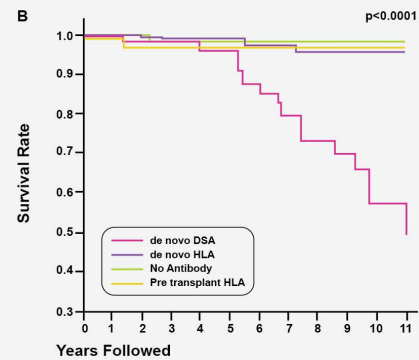
- 62% de rechazo de trasplante de hígado pacientes<sup>19</sup>
- 56% de los trasplantes de pulmón pacientes<sup>16</sup>
- 33% de los trasplantes de corazón pacientes<sup>17</sup>
- 27% de los pacientes trasplante multivisceral<sup>18</sup>
- 24% de los de riñón-páncreas trasplante pacientes<sup>24</sup>

## DSA ES PREDICTIVO DE BAJA DE SOBREVIVENCIA DEL INJERTO

Con el tiempo, el rechazo crónico debido a la persistencia de DSA *de novo* o preformados y de la disfunción del injerto resultante conduce a un aumento del riesgo de pérdida del injerto. La presencia de anticuerpos de Clase II en receptores de trasplante renal presenta un mayor riesgo para el desarrollo de glomerulopatía del trasplante (TG), comprometiendo la supervivencia del injerto a largo plazo.

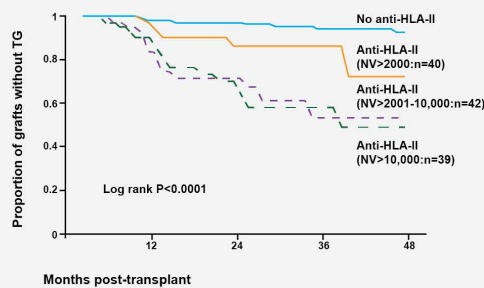
Effect of DSA on Renal Allograft Survival<sup>10</sup>

(A) The graft survival of patients with *de novo* donor-specific antibodies (dnDSA) versus those without.

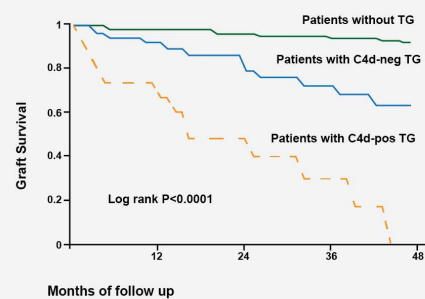


(B) The graft survival of pre-transplant human leukocyte antigen (HLA) antibodies, post-transplant *de novo* HLA antibodies, or no antibodies compared to patients with dnDSA.

## Effect of Class-II Antibody Level on TG Development



Risk of developing TG according to anti-HLA-II levels. The patients groups include: no anti-HLA-II antibodies in pre-transplant sera; anti-HLA-II antibodies and  $NV > 2000$  ( $n=40$ );  $NV > 2001-10,000$  ( $n=42$ ); and  $NV > 10,000$  ( $n=39$ ).  $NV$ = Normalized MFI Value

Effect of TG on Renal Allograft Survival<sup>6</sup>

Graft Survival in patients: without TG ( $n=530$ ), patients with C4d-negative TG ( $n=52$ ), and patients with C4d positive TG ( $n=16$ ).

## DSA ES PREDICTIVO DE BAJA DE SOBREVIDA DEL PACIENTE

Además de rechazo y pérdida del injerto, una asociación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-HLA y la supervivencia del paciente ha sido demostrada. Un estudio realizado por Smith *et al.*, en los receptores de trasplante de corazón observaron que la presencia de DSA *de novo* tuvo un factor predictivo independiente de la disminución de supervivencia de los pacientes ( $p < 0,0001$ ,  $HR = 4,763$ )<sup>17</sup>.

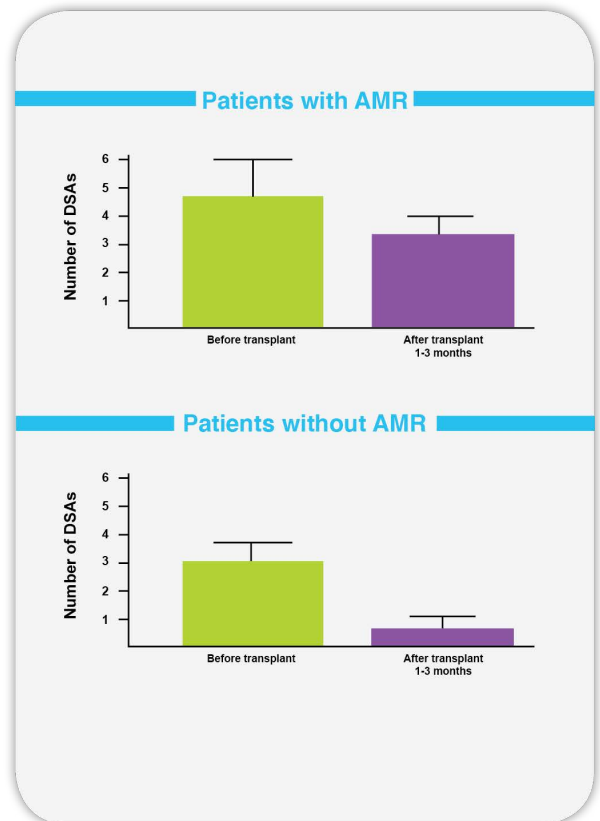
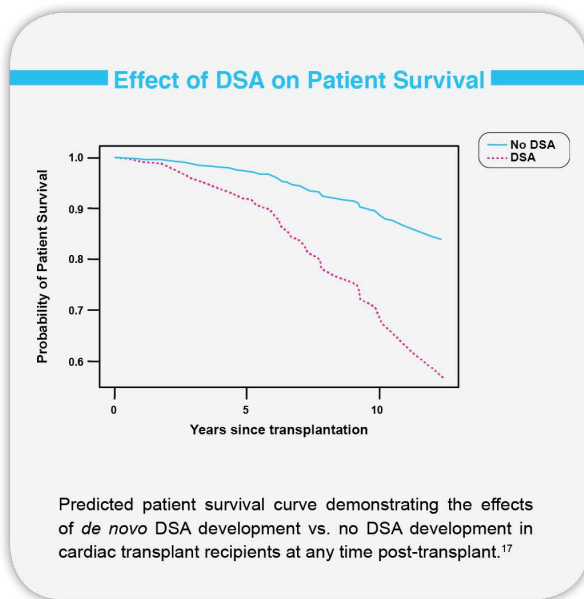
Un estudio reciente realizado por Dunn *et al.*, encontró que la supervivencia actual fue significativamente menor a los 5 años posteriores al trasplante en pacientes DSA positivos en comparación con los pacientes DSA negativos ( $p = 0,0006$ ,  $HR = 10,0$ )<sup>3</sup>.

# TRASPLANTE DE HÍGADO

AMR temprano en trasplantes de hígado es difícil de identificar como un evento inmunológico. Esto es debido a la falta de clara los criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímico, para el diagnóstico AMR. Otros factores que pueden contribuir a un diagnóstico erróneo AMR incluyen la falta de resultados de compatibilidad cruzada en el momento del implante de órganos, los resultados de prueba cruzada positiva en el momento del trasplante y los hallazgos clínicos y patológicos específicos de colestasis que son similares a AMR. Los receptores que mantienen una prueba cruzada positiva después del trasplante corren un alto riesgo de AMR. Los datos recientes sugieren que el diagnóstico de la AMR en los

receptores de trasplante de hígado puede estar basada en la presencia de DSA en el suero del receptor <sup>14</sup>.

O'Leary *et al.*, demostrado por primera vez que la asociación de DSA y el rechazo crónico tras el trasplante hepático. Este grupo evaluó el total de las MFI, (Intensidad Media de Fluorescencia, que se define como la suma de distintos DSA), y determinaron que anticuerpos preformados de la clase I eran más perjudicial para la sobrevida del injerto que los anticuerpos de clase II. La presencia de DSA de novo en el primer año del trasplante hepático fue más frecuente en los pacientes que presentaron con un rechazo crónico; 92% tenían DSA detectables antes de que se presentara falla del injerto inducido por rechazo crónico <sup>19</sup>.





DSA asociadas con lesión al conducto biliar en receptores trasplantados de hígado con C4d<sup>+</sup> 15.

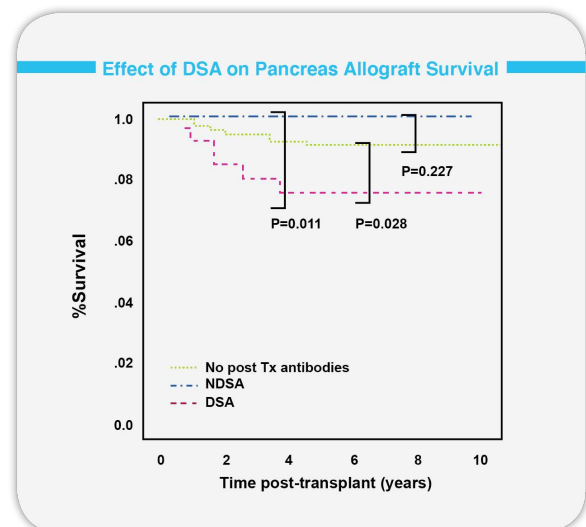
En los pacientes con trasplante de hígado, DSA se asocia con resultados negativos, indicando que AMR puede contribuir a la lesión de las vías biliares interlobulares y la pérdida.

- 40% de los pacientes tenían DSA circulantes significativos asociado con depósito portal difuso de C4d.
- El 70% de los pacientes con ductopenia tenían DSA.
- 60% de los casos de ductopenia tenían asociado DSA con depósito portal difuso de C4d.
- 53.6% de los casos de ACR (rechazo celular agudo) presentaban evidencia de reactividad humoral difusa basado en la detección de DSA circulantes con la deposición portal difusa C4d.
- Pacientes con depósito difuso de C4d+/ DSA+ tenían una frecuencia significativamente mayor de ACR (88% vs. 50%),  $P = 0.02$ .
- Pacientes con depósito difuso de C4d+/ DSA+ tenían una frecuencia significativamente mayor de rechazo y resistencia a los esteroides (41% vs. 19%),  $P = 0.03$ .

## TRASPLANTE DE PÁNCREAS Y DE ISLOTES PANCREÁTICOS

Los datos actuales en el trasplante de páncreas y de células de los islotes sugieren que el desarrollo de DSA post-trasplante se asocia significativamente con peores resultados, incluyendo una mayor incidencia de rechazo y la disminución de la sobrevida del injerto.

Cantarovich et al., informaron que la sobrevida del injerto a largo plazo de páncreas es inferior a la sobrevida de otros trasplantes de órganos sólidos debido a que el diagnóstico de rechazo del injerto páncreas es biológicamente y clínicamente complejo. Sin embargo, los marcadores que identifican DSA post-trasplante se pueden utilizar como un factor de riesgo independiente para sobrevida del injerto <sup>25</sup>.

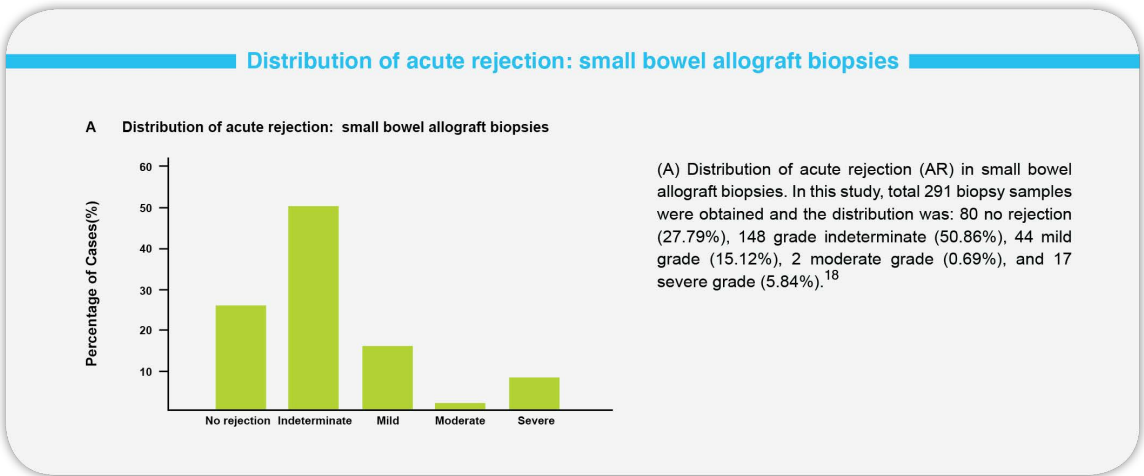


Efecto de la DSA en la sobrevida del aloinjerto de Páncreas <sup>25</sup>

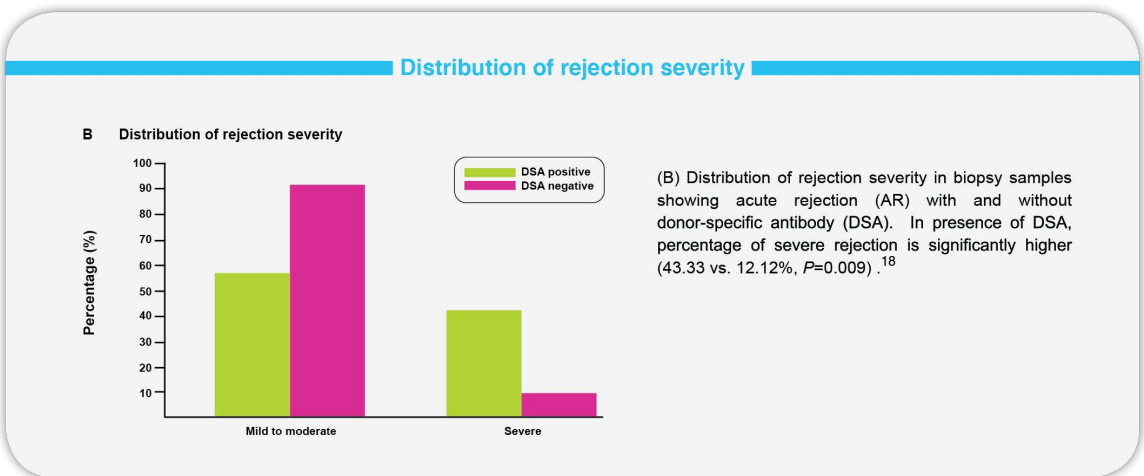
## TRASPLANTE MULTI-VISCERAL E INTESTINO DELGADO

El trasplante de multi-visceral (MVT) actualmente es el trasplante de intestino delgado e hígado, con uno o más de los siguientes órganos: estómago, complejos pancreaticoduodenal, yeyuno, íleon y/o colon. El rechazo después de trasplante de intestino delgado y MVT es una complicación grave que afecta tanto a los pacientes y a la sobrevida del injerto. La presencia de DSA indica que el paciente está en un riesgo mayor de rechazo <sup>17</sup>. El diagnóstico oportuno de rechazo agudo en trasplante de intestino delgado es esencial para controlar el proceso de rechazo.

El papel de la monitorización DSA en los trasplantes de páncreas, de intestino delgado y multi-viscerales es una herramienta valiosa en el diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo temprano.



Distribución de la gravedad del rechazo

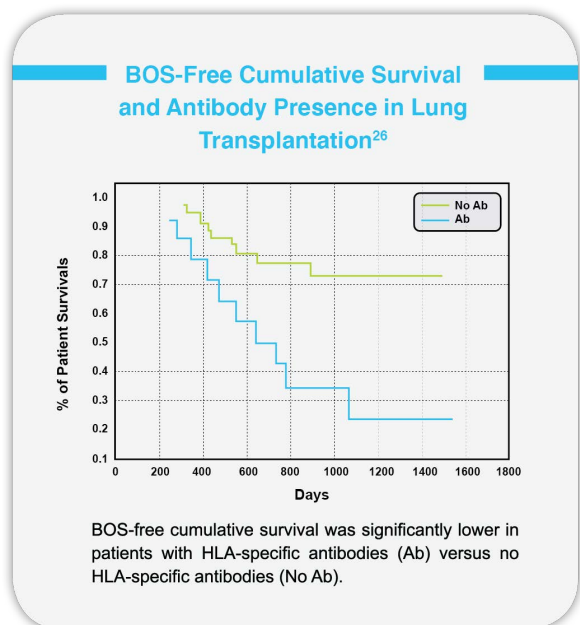


## TRASPLANTE PULMONAR

Síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) es una complicación en el trasplante de pulmón. Debido a la alta prevalencia del BOS y el mal pronóstico y corta sobrevida del injerto en pacientes con BOS, es indispensable la detección de DSA antes.

Girnitá *et al.*, demostraron que los anticuerpos anti-HLA se asocian con una mayor prevalencia de BOS: 71% vs. 24% en los receptores de anticuerpo-negativos. Además, la detección de anticuerpos anti-HLA precedida diagnóstico de BOS por aproximadamente 1.1 años<sup>26</sup>.

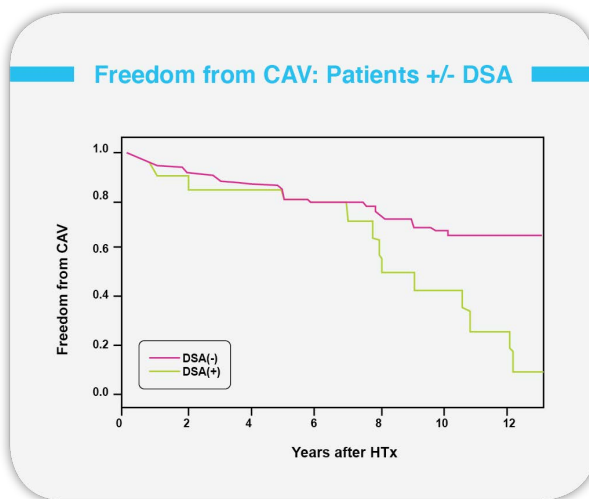
Tasa libre de BOS acumulativa de sobrevida y la presencia de anticuerpos en trasplante de pulmón<sup>26</sup>



## TRASPLANTE CARDÍACO

La vasculopatía del injerto cardíaco (CAV) es la causa principal de muerte y re-trasplante en los supervivientes de trasplante de corazón a largo plazo. Anticuerpos circulantes puede resultar en la activación del complemento y la fijación en el endotelio del injerto, predisponiendo de esta manera al paciente a la pérdida del injerto, aceleraron CAV y la muerte. En un estudio publicado por Kazmerek *et al.*, el porcentaje libre de la CAV en pacientes con DSA (+) fue de 94.4%, 81.0%, 41.2% y 10,3% a los 1.5, 10 y 15 años después del trasplante en comparación con el 96.2%, 83.4%, 67.3% y 34.7% en el DSA (-) pacientes <sup>5</sup>.

Libertad de la CAV: Los pacientes +/- DSA <sup>5</sup>



### RESPUESTA *DE NOVO* EN ALOINJERTO CARDIACO <sup>21</sup>

- Desarrollo de anticuerpos *de novo* durante el primer año post-trasplante han demostrado que el resultado en la supervivencia del injerto en el trasplante resulte en 15 años en el 52%.
- Desarrollo después de 1 año, en peores resultados, con la supervivencia del injerto 15 años en el 40%.
- Fuerte asociación entre grado 3, peor ACR y el posterior desarrollo de anticuerpos *de novo* después de que se ha observado a 1 año.

## EL FUTURO DEL MONITOREO DE DSA: EFECTO DE DSA C1Q EN LA SOBREVIVENCIA DEL TRASPLANTE.

La detección de anticuerpos anti-HLA en receptores de trasplante permite al clínico poder predecir mejor AMR en el paciente después del trasplante. Dado que no todos los DSA son fijadores del complemento y pueden no ser clínicamente relevantes para el rechazo de órganos, es imprescindible para identificar aquellos que son de fijación del complemento con el fin de tratar a los pacientes de trasplante correctamente. Un nuevo ensayo C1q diseñado para detectar anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) capaces de fijar el complemento se ha estudiado en el ajuste post-trasplante en combinación con las metodologías existentes utilizados para definir el perfil inmunológico de un paciente. En un reciente estudio de los receptores de trasplante cardíaco pediátrico, todos los pacientes con DSA C1q (+) después del trasplante tenían AMR en la próxima biopsia, lo que sugiere la supervisión DSA es eficaz en la predicción AMR <sup>27</sup>.

El papel de la fijación del complemento, como la detección por tinción C4d, en la predicción de AMR no es tan ampliamente aceptado ahora como lo había sido en el pasado para el seguimiento posterior al trasplante de los receptores de trasplante de órgano sólido. Adicionalmente, la correcta identificación en el receptor de la especificidad de anticuerpos HLA es fundamental en la evaluación de los anticuerpos que pueden activar la vía clásica del complemento. La investigación ha sugerido que la evaluación del ensayo C1q proporciona una información adicional de la capa inmunológica de anticuerpos que pueden llegar a ser coadyuvante en ayuda de optimización de la atención post-trasplante.

En un estudio publicado por Yabu *et al.*, receptores de trasplante renal con DSA C1q (+) eran casi 6 veces más probabilidades de perder sus injertos que aquellos con DSA C1q (-) <sup>10</sup>.

La presencia de DSA C1q (+) se asoció con una incidencia significativamente mayor de rechazo agudo de aloinjertos, y los pacientes con DSA C1q (+) fueron significativamente más propensos a tener depósito de C4d en la biopsia. El ensayo C1q detecta preferentemente anticuerpos que tienen la capacidad de fijar y activan complemento <sup>28</sup>.

El 25,5% de los pacientes con trasplante renal en que se habían detectados DSA en el seguimiento post-trasplante de primer año eran C1q positivo. Los pacientes con C1q positivos DSA (contra pacientes que fueron C1q-DSA-negativo) tenían: una mayor tasa de AMR en el primer año post-trasplante (64.3% vs 13.4%,  $p < 0,001$ ), mayor puntuación de inflamación en microcirculación en biopsias ( $2.4 \pm 1.4$  vs  $0.65 \pm 0.9$ ,  $p < 0.001$ ) más baja TFG al final del seguimiento ( $38 \pm 19$  vs  $21.57 \pm 19$  ml / min,  $p < 0.001$ ).

El análisis multivariado demostró que la presencia de DSA C1q-Positivo en el primer año post-trasplante se asoció de forma independiente con una mayor pérdida del injerto (HR = 6.9; IC = 1.5-32.6,  $p = 0.01$ ).

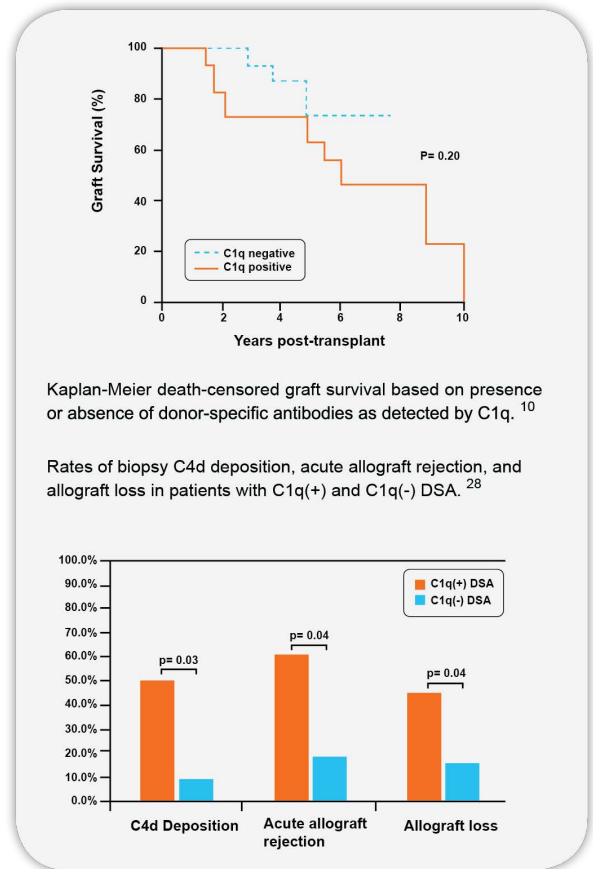
## MONITOREO POST-TRASPLANTE

Muchos receptores de trasplante son DSA (-) antes del trasplante y se desarrollan DSA post-trasplante, por lo general dentro de los primeros 2 años del trasplante <sup>28</sup>. El cincuenta por ciento de la AMR actualmente pasa por alto, con los resultados de la biopsia y fenotipos clínicos atribuidos a nefropatía crónica del injerto <sup>29</sup>. Puede tardar muchos meses o incluso años para que los anticuerpos produzcan los cambios vasculares crónicos que al final se traducen en el fracaso del injerto. Monitoreo en serie de los aloanticuerpos después del trasplante puede facilitar el diagnóstico precoz de rechazo crónico <sup>8,30</sup>.

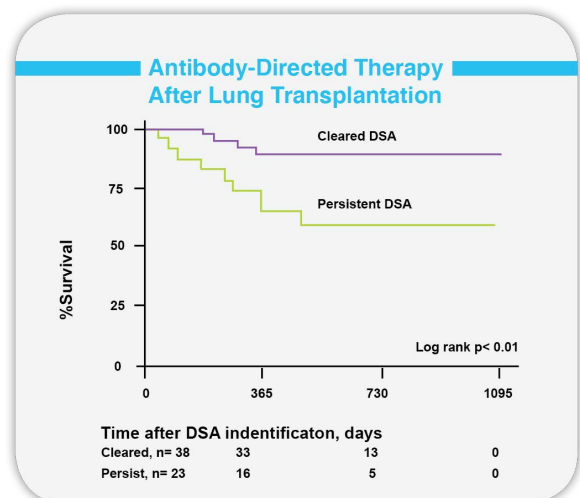
La vigilancia rutinaria de DSA puede proporcionar la identificación precoz de los pacientes con riesgo de rechazo debido a la inmunosupresión insuficiente como resultado de la falta de cumplimiento con la terapia inmunosupresora.

El monitoreo de DSA puede ser útil en el ajuste de la terapia inmunosupresora post-trasplante. La estrecha vigilancia de la inmunidad humoral es obligatorio para el ajuste preciso de la terapia anti-humoral y desenlaces óptimos <sup>30</sup>.

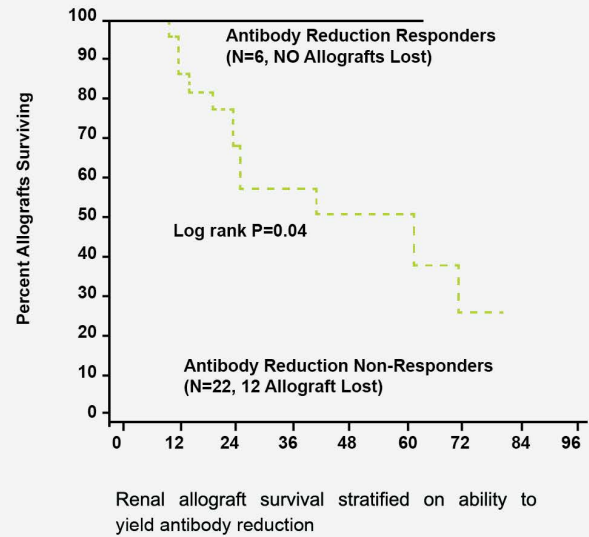
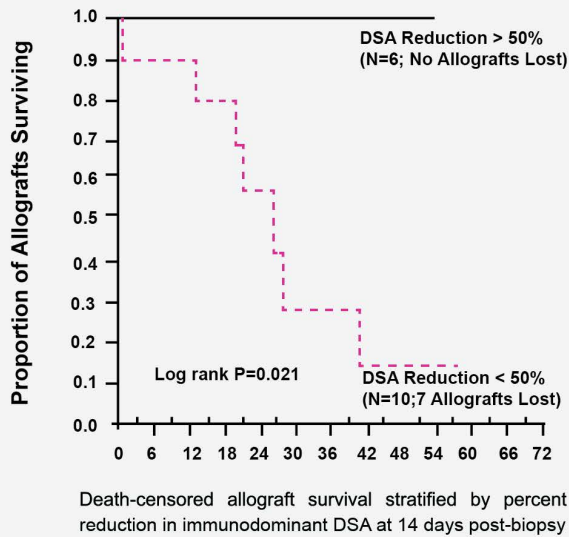
Los estudios han demostrado que cuando los anticuerpos se identifica temprano a través del



monitoreo de rutina, el inicio de la terapia anti-humoral puede comenzar más pronto, lo que permite DSA para aclarar y mejorar las tasas de supervivencia global. La supervivencia fue significativamente peor en los receptores que tenían DSA persistente que en los que habían eliminado los DSA <sup>16</sup>.



## Reduction of Donor Specific Antibody Levels in AMR Prevents Renal Allograft Loss <sup>31, 32</sup>



### ¿POR QUÉ MONITOREAR LOS DSA POST-TRASPLANTE?

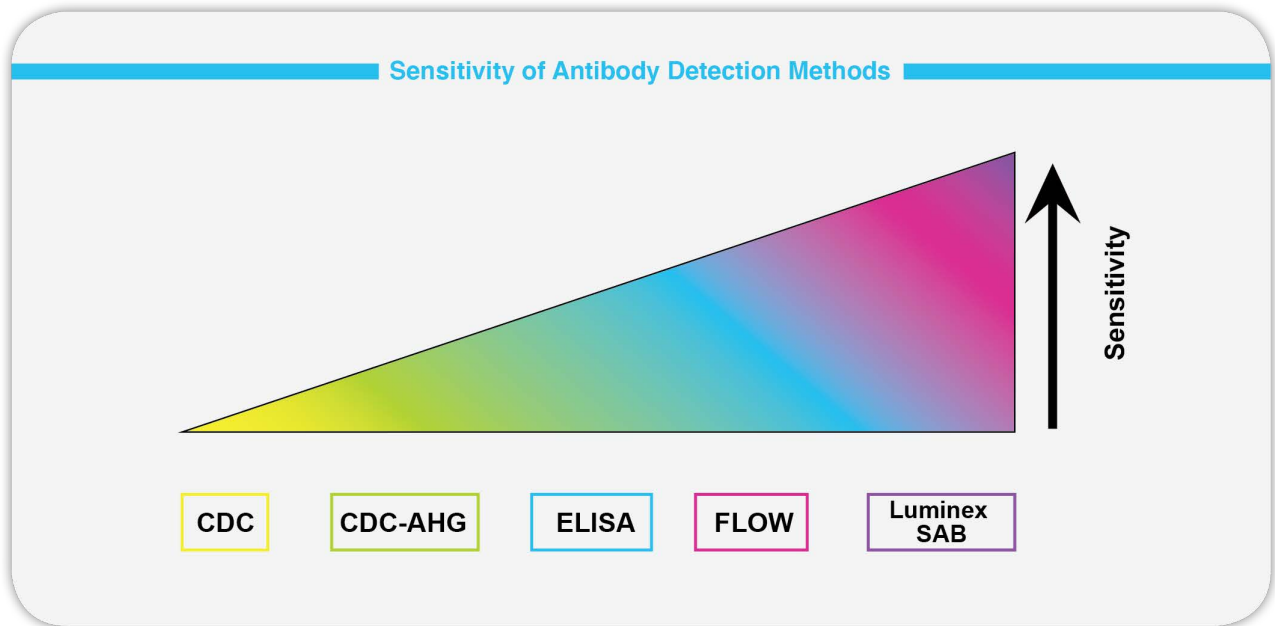
- A los diez años de sobrevida del injerto renal en los desarrolladores de anticuerpos tempranos (<1 año) fue del 27% frente a 80% que aquellos que desarrollaron anticuerpos más tarde <sup>33</sup>.
- Más del 40% de los receptores de trasplante renal con AMR desarrollan glomerulopatía post-trasplante <sup>34</sup>.
- Receptores de trasplante de órgano sólido con diagnóstico de glomerulopatía del trasplante con 5 años de injerto las tasas de sobrevida de menos de 50% desde el momento de diagnóstico <sup>35</sup>.
- A los 15 años de sobrevida del injerto en los desarrolladores de anticuerpos tempranos (<1 año) fue del 52% frente a 40% con respecto a quienes lo desarrollaran después <sup>20</sup>.
- La producción de novo DSA en receptores de trasplante de corazón está fuertemente asociada con la disminución de sobrevida de los pacientes (HR = 3.198) y peor para los que tienen persistente DSA (HR = 4.351) <sup>17</sup>.
- Muchos receptores de trasplante de órgano sólido post-trasplante desarrollaron DSA *de novo* secundarios a la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora, particularmente en la población pediátrica <sup>10</sup>.
- Inmunosupresión insuficiente puede contribuir al desarrollo de DSA *de novo* y AMR, secundario a errores de clasificación basado en la negatividad de C4d <sup>29</sup>.

### ¿POR QUÉ EL MONITOREO CON MICROESFERAS O PERLAS *SINGLE ANTIGEN*?

Las microesferas de *Single Antigen* están basadas en la Tecnología desarrollada por Luminex® (SAB) y permite una determinación precisa, altamente sensible de perfil de anticuerpos de un paciente. Esto hace que la discriminación entre los anticuerpos específicos de los donantes y no donante específico posible.

El uso de Luminex® SAB como parte de un programa de monitoreo integral ofrece una serie de ventajas, entre ellas:

- La presencia de bajo nivel DSA puede poner a los pacientes en riesgo de rechazo.
- Cambios en la DSA o la aparición de nuevas especificidades de DSA pueden revelar un proceso de rechazo precoz.



## OPTIMIZACIÓN DE ESTRATEGIAS DE MONITOREO DE DSA

Si bien la aplicación de monitoreo post-trasplante de rutina se vuelve cada vez más reconocido como una práctica de normas de atención, la frecuencia de las pruebas es muy variable. La frecuencia del monitoreo post-trasplante será específica para cada paciente. La elección de una frecuencia de supervisión basada en el riesgo individual de un paciente de desarrollar AMR post-trasplante será la estrategia más eficiente y clínicamente relevante.

Monitoreo de serie del DSA es más valioso que las pruebas de un solo punto, sobre todo en el entorno post-trasplante, es crucial en la optimización de los desenlaces del paciente <sup>9</sup>.

Kimball *et al.*, realizaron seguimiento trimestral de los pacientes durante 3 años después del trasplante y reportó que 65% de los pacientes elimina anticuerpos dentro del primer año del trasplante debido a la detección temprana y el tratamiento posterior. En aquellos pacientes que presentaban antes del trasplante DSA contra HLA de clase I y II, los niveles de anticuerpos disminuyeron en un 90% a los 6 meses y fueron indetectables en 1 año con tratamiento efectivo <sup>7</sup>.

## CONCLUSIÓN

Desde el primer trasplante de órgano sólido en 1954, el campo de los trasplantes ha sido testigo de varios hitos que han modificado paradigmas significativamente el trasplante de órganos de sólidos, tratamiento destinados a impactar positivamente tanto del injerto y la sobrevida del paciente. La innovación quirúrgica y el avance se han complementado con la introducción y la optimización de la nuevos inmunosupresores y los regímenes de enfermedades infecciosas. Para la vigilancia inmunológica, ensayos citotóxicos han dado paso a la fase sólido-metodologías con mayores niveles de sensibilidad y especificidad. Después de haber evolucionado con el tiempo, las tecnologías emergentes están ahora disponibles para la detección de la presencia de anticuerpos anti-HLA, y lo más importante, la identificación de anti-HLA DSA específico.

Históricamente, el perfil inmunológico obtenido de los ensayos realizados en el laboratorio de histocompatibilidad se utilizó estrictamente en el entorno pre-trasplante, como un medio para minimizar o evitar el rechazo después del trasplante. Más recientemente, se ha informado de datos, lo que indica que la identificación y el tratamiento posterior de DSA en el ajuste post-trasplante, para todos los tipos de órganos sólidos, puede ser una consideración importante en el largo plazo tratamiento del paciente trasplantado. Los datos referidos demostraran el beneficio potencial de la vigilancia rutinaria DSA en los resultados del paciente después del trasplante. El monitoreo rutinario de la DSA en el entorno post-trasplante ofrece la promesa de injerto a largo plazo y la sobrevida del paciente.



## REFERENCIAS

1. OPTN & SRTR 2010 Annual Data Report. [www.srtr-org/annual\\_reports/2010](http://www.srtr-org/annual_reports/2010) Accessed 20 May 2012.
2. Data as presented at the 15th International Histocompatibility Workshop (2007).
3. Dunn TB, et al. Revisiting traditional risk factors of rejection and graft loss after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011.
4. Colvin RB, et al. Antibody-mediated organ allograft rejection. *National Review of Immunology* 2003; 5(10): 807-817.
5. Kaczmarek I, et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 2008; 6: 229-235.
6. Issa N, et al. Transplant glomerulopathy: Risk and prognosis related to anti-human leukocyte antigen class II antibody levels. *Transplantation* 2008; 86: 681-685.
7. Terasaki, et al. Humoral theory of transplantation. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 665-673.
8. Kimball PM, et al. Surveillance of alloantibodies after transplantation identifies the risk of chronic rejection. *Kidney International* 2011 ; 79: 1131-1137.
9. Lefaucheur, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008; 8(2): 324-331.
10. Wiebe C, et al Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1157-1167.
11. Yabu JM, et al. C1q-fixing human leukocyte antigen antibodies are specific for predicting transplant glomerulopathy and late graft failure after kidney transplantation. *Clinical and Translational Research* 2011; 91 (3):342-347.
12. Lachmann N, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by Luminex® post-transplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009;87(10):1505-1513.
13. Fotheringham J, et al Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing de novo human leukocyte antigen antibodies. *Clinical and Translational Research* 2011; 91 (9): 991-996.
14. Kozłowski T, et al Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transplantation* 2011; 17: 357-368.
15. Musat AI, et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011;11(3): 500-510.
16. Hachem RR, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29:973-980.
17. Smith JD, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *American Journal of Transplantation* 2011; 11:312–319.
18. Tsai HL, et al. Association between donor-specific antibodies and acute rejection and resolution in small bowel and multivisceral transplantation. *Clinical and Translational Research* 2011; 92 (6): 709-715.
19. O’Leary, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection post liver transplant. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1868-1876.
20. Smith, et al. Four stages and lack of stable accommodation in chronic alloantibody-mediated renal allograft rejection in cynomolgus monkeys. *American Journal of Transplant* 2008; 8: 1662-1672.
21. Ho EK, et al. Pre- and post-transplantation all sensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Human Immunology* 2011; 72(1):5-10.
22. Lee PC, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002; 74(8):1192-1194.
23. Sis B, et al. A new diagnostic algorithm for antibody –mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *American Journal of Transplantation* 2012.
24. Loupy A, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 2561-2570.
25. Cantarovich D, et al. Post-transplant donor-specific Anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2737-2746.
26. Girnita AL, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *American Journal of Transplantation* 2005; 5(1):131-138.
27. Chin C, et al. Clinical usefulness of a novel C1q assay to detect immunoglobulin G antibodies capable of fixing complement in sensitized pediatric heart transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011; 30 (2): 158-163.
28. Sutherland SM, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatric Transplantation* 2011.
29. Sellares J, et al Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody- mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation* 2011.
30. Zeevi A, et al. Emerging role of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody of determination for clinical management after solid organ transplantation. *Human Immunology* 2009; 70, 645-50.

31. Everly, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(5):1063-1071.
32. Everly MJ, et al. Beyond histology: lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection. *Transplantation* 2010; 89(8):962-967.
33. Lee PC, et al. HLA-specific antibodies developed in the first year post-transplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation* 2009; 88(4):568-574.
34. Gloor JM, et al. Histologic findings one year after positive cross match or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6(8): 1841-7.
35. Stegall MD, et al. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010; 15(1):8-10.
36. Terasaki P, et al. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: A prospective trial. *American Journal of Transplantation* 2004; (4): 438-443.
37. Lefaucher C, et al. Post-Transplant complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies are strong predictors of kidney allograft outcome. Oral Abstract presented at the 24th International Congress of The Transplantation Society, 2012, Berlin, Germany. Abstract#: MON.CO16.06.

For additional information on DSA monitoring, please visit [www.onelambda.com](http://www.onelambda.com)