

## INTRODUCCIÓN:

Pese a los continuos avances en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, continuamos presentando elevadas tasas de pérdida del injerto a largo plazo. Los cambios en los criterios diagnósticos, incluyendo datos clínicos y moleculares, sumado a la posible incorporación futura de biomarcadores y un fenotipo relativamente diferente del rechazo humoral crónico frente del agudo, pudiera explicar en parte, por qué el empleo de terapias inmunosupresoras eficaces en el rechazo agudo humoral (RAH) pudiera perder eficacia al ser empleadas en el rechazo humoral crónico activo (RHCa). En los últimos años, han sido varias los estudios publicados con el empleo de nuevas terapias (bloqueo de IL6 o IL6-R, inhibidores del proteasoma, anti-CD38 o combinaciones diversas) con resultados controvertidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo con pacientes trasplantados renales etiquetados de RHCa (n=4). Se indicó de inicio tratamiento con TCZ como uso compasivo en seis dosis mensuales (8 mg/kg/mes), con posterior mantenimiento del mismo en caso de una adecuada respuesta y buena tolerancia. Durante el seguimiento se monitorizó filtrado glomerular, proteinuria, DSAs y cambios histológicos demostrados por biopsia renal de control.

## RESULTADOS:

**PACIENTE 1:** Estabilización de la función renal, desaparición Ac anti-HLA (incluido DSA DQ6) y disminución de los datos de inflamación en la biopsia renal.

**PACIENTE 2:** Importante enlentecimiento en el deterioro de función renal, desaparición anti-HLA y leve mejoría de los datos de afectación humoral en la biopsia.

**PACIENTE 3:** Rechazo humoral agudo previo tratado con IGIV +RTX. No realizada plasmaféresis (PMF) por FR estable. \*Inicio de Tocilizumab: Similar función renal, junto con marcado descenso de la proteinuria y desaparición del DSA. Biopsia de control pendiente.

**PACIENTE 4:** Paciente hiperinmunizado. Sin mejoría tras corticoides e IGIV. No realizada PMF. \*Inicio de Tocilizumab: Enlentecimiento deterioro de FR, junto con desaparición del DSA. Biopsia de control pendiente.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
Tiempo Tx – Inicio Tocilizumab	67 meses	194 meses	87 meses	32 meses post TR
Tratamiento pre Tocilizumab rechazo humoral	PMF + IGIV + Corticoides + RTX	-	RHA previo: IGIV + RTX (No PMF. FR estable)	Corticoides + IGIV
Posología Tocilizumab	8 mg/Kg/mes/ev	8 mg/Kg/mes/ev	8 mg/Kg/mes/ev	8 mg/Kg/mes/ev
FG inicio tto.	24 ml/min	43 ml/min	38 ml/min	34 ml/min
% caída FG 1 año pre Tocilizumab	20%	64,18%	7,3%	37%
FG 1 año post Tocilizumab	23 ml/min	36 ml/min	35 ml/min (7 meses post Tocilizumab)	31,7 ml/min (8 meses post Tocilizumab)
% caída FG 1 año post Tocilizumab	4,17%	16,28%	7,9% (6 meses post Tocilizumab) *Descenso Cociente Alb/Cr 1100mg/gr -> 176 mg/gr	6,76% (8 meses post Tocilizumab)
Anti-HLA pre Tocilizumab	DQ5, DQ6, C4, C7, C10	A33 (split A29 del donante)	A2, DQ4	Paciente hiperinmunizado. DSA A1
Anti-HLA 1 año post Tocilizumab	NEGATIVOS	NEGATIVOS	NEGATIVOS (7 meses post Tocilizumab)	Desaparición DSA A1
Biopsia pre Tocilizumab	g3, i3, t3, v0, ah3, cg3, ci1, ct1, cv1, mm1, ptc2, C4d2	g0, i2, t1, v0, ah2, cg2, ci1, ct2, cv2, mm2, ptc1, C4d1	g2, i1, t0, v0, ah3, cg1, ci1, ct1, cv2, mm1, ptc2, C4d1	g3, i0, t0, v1, ah0, cg3, ci1, ct1, cv1, mm1, ptc3, C4d3
Informe biopsia	-Rechazo agudo celular -Datos morfológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos	-Cambios borderline rechazo celular --Datos morfológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos	-Datos morfológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos	-Datos morfológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos
Biopsia post Tocilizumab	g0, i1, t0, v0, ah3, cg3, ci2, ct2, cv1, ptc1, mm0, C4d0	g1, i1, t1, v0, ah1, cg1, ci2, ct2, cv1, mm2, ptc1, C4d0	PENDIENTE	PENDIENTE

**CONCLUSIONES:** La terapia con Tocilizumab parece aportar beneficio a la hora de modificar la historia natural del RHCa, reduciendo la intensidad de los DSA y los datos de inflamación demostrados por biopsia renal. Sin embargo, es necesario de ensayos con mayor tamaño muestral, que incluyan poblaciones homogéneas y donde se evalué la respuesta al tratamiento según el tipo de DSA así como la participación o no del complemento entre otros factores.