

## 407 ¿ES LA INCOMPATIBILIDAD EN EPLETS UN DETERMINANTE EN LA EXPOSICIÓN A TACROLIMUS?

C. CORDOBA HERRERA<sup>1</sup>, R. GELPI<sup>1</sup>, B. BADAJI<sup>1</sup>, I. SILVA<sup>1</sup>, N. SERRA<sup>1</sup>, A. VILA<sup>1</sup>, A. QUIROGA<sup>1</sup>, J. MARTORELL<sup>2</sup>, C. FACUNDO<sup>3</sup>, L. GUIRADO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA), <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (BARCELONA)

**Introducción:** Los avances en la tipificación de tejidos han introducido la determinación de la compatibilidad HLA a nivel de epítomos y EPLETs. La incompatibilidad EPLETs puede impactar de forma negativa en la supervivencia del injerto. Otros factores como la ubicación, tamaño, solubilidad, propiedades de ionización, entre otros, determinan que no todos los polimorfismos tendrán el mismo impacto en el reconocimiento inmunológico.

Conocer la relación que guarda la incompatibilidad en EPLETs y la supervivencia del injerto puede ayudarnos a optimizar el nivel de inmunosupresión (IS).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 445 receptores de un primer trasplante renal (TR) realizados entre 17/01/2009-29/06/2017. La IS estuvo basada en tacrolimus (TAC), micofenolato y prednisona. Se dividieron en 2 grupos según niveles de TAC al año del trasplante en: TAC 6-7,9ng/ml y TAC  $\geq$ 8ng/ml. Se utilizó el software HLA Matchmaker para conocer las incompatibilidades EPLETs DR y DQ. Los pacientes se agruparon según el número de incompatibilidades EPLETs en 2 grupos: 1) DR $\leq$ 10 y DQ $\leq$ 17; 2) DR>10 y/o algún DQ>17.

Se evaluó la supervivencia del paciente, injerto y número de rechazo agudo (RA) mediante SPSS versión 15.0. Posteriormente, se analizó la relación entre el nivel de exposición a TAC en los grupos en cuanto a la supervivencia de injerto y número de RA.

**Resultados:** Observamos mejor supervivencia del paciente y del injerto en el grupo DR $\leq$  10 vs DR> 10, no observándose dichas diferencias entre otros grupos.

Al agrupar los pacientes en DR $\leq$ 10 y DQ $\leq$ 17 vs DR>10 y/o DQ >17 y relacionarlos con los niveles de TAC al año, observamos que el grupo con mayor incompatibilidad EPLETs y niveles bajos de TAC tienen mayor incidencia de RA. En cambio, si los niveles de TAC se mantienen más elevados en este grupo de riesgo, esta diferencia no se observa.

Por el contrario, el grupo de baja incompatibilidad EPLETs (DR $\leq$ 10 y DQ $\leq$ 17) puede ser manejado con una menor exposición a TAC sin que ello represente un incremento de los episodios de RA.

**Conclusiones:** La incompatibilidad en EPLETs DR/DQ es factor predictivo de supervivencia del paciente y el injerto.

Si existe una elevada incompatibilidad EPLET DR/DQ una exposición a TAC  $\geq$ 8ng/ml al año del TR permite disminuir los episodios de RA.

Si existe una baja incompatibilidad EPLETs DR/DQ, los pacientes pueden ser mantenidos con una menor exposición a TAC sin incrementar los episodios de RA.

## 408 IMPACTO DE LA RETIRADA DE ESTEROIDES SOBRE LA HISTOLOGÍA DEL INJERTO VERSUS INMUNOSUPRESIÓN ESTÁNDAR: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO DE GRUPOS PARALELOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL DE BAJO RIESGO INMUNOLÓGICO

J. ALONSO-TITOS<sup>1</sup>, V. LÓPEZ<sup>1</sup>, M. LEÓN<sup>2</sup>, E. SOLA<sup>1</sup>, J. SELLARES<sup>3</sup>, MA. COBO<sup>4</sup>, JM. CRUZADO<sup>5</sup>, A. TORIO<sup>6</sup>, J. KANTER<sup>7</sup>, D. HERNÁNDEZ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006) (MÁLAGA/ESPAÑA), <sup>2</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006) (MÁLAGA/ESPAÑA), <sup>3</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON, REDINREN (RD16/0009/0030) (BARCELONA/ESPAÑA), <sup>4</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS, CIBICAN, UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, REDINREN (RD16/0009/0031) TENNERIFE E INSTITUTO REINA SOFÍA DE INVESTIGACIÓN RENAL (IRSIN) (LA LAGUNA/ESPAÑA), <sup>5</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. IDIBELL, HOSPITAL DE BELLVITGE, REDINREN (RD16/0009/0003) (BARCELONA/ESPAÑA), <sup>6</sup>SERVICIO DE INMUNOLOGÍA. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006) (MÁLAGA/ESPAÑA), <sup>7</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL DR. PESET (VALENCIA/ESPAÑA)

La retirada de esteroides (EST) puede mejorar el riesgo cardiovascular (RCV), pero es poco conocido su impacto sobre la histología del injerto y la generación de anticuerpos donante- específicos (DSA). En un ensayo clínico multicéntrico controlado, 105 pacientes (77 V y 28 M, 53.4 $\pm$ 12.4 años) de bajo riesgo inmunológico (BRI) y función renal estable, que recibieron un primer trasplante renal (TX), fueron randomizados al 3º mes post-TX, Grupo A: EST+TAC+MMF (n=52) o Grupo B: TAC+MMF (n=53) tras una biopsia del injerto que mostró lesiones inflamatorias subclínicas (borderline) en 14 pacientes del grupo A y 16 del grupo B. Una 2ª biopsia se realizó a los 24 meses post-TX en 54 pacientes (Grupo A, n=28 y Grupo B, n=26) mostrando un número similar de lesiones inflamatorias (Grupo A: 8 borderline, 1 humoral, 1 IB; Grupo B: 7 borderline, 1 IA, 1 IB). Globalmente, los enfermos con lesiones borderline al 3º mes mostraron más lesiones de cronicidad (ci+ct+cv+cg 1.6 $\pm$ 1.3 vs. 0.9 $\pm$ 1.02, P=0.008) y peor función renal (46 $\pm$ 12 vs. 57 $\pm$ 21 ml/min; P=0.008) que aquellos sin estas lesiones, observándose una correlación significativa entre la severidad de las lesiones crónicas (ci+ct+cv+cg) y la inflamación intersticial (r=0.247; P=0.005). Asimismo, los pacientes con borderline a los 24 meses post-TX (8 del grupo A y 7 del grupo B) mostraron más lesiones crónicas que aquellos sin borderline (ci+ct 2.1 $\pm$ 1.6 vs. 1.16 $\pm$ 1, P=0.023) independientemente del tratamiento, pero la magnitud de la cronicidad fue mayor en los pacientes que partían con lesiones borderline al 3º mes (ci+ct+cv+cg 2.8 $\pm$ 1.1 vs. 2.02 $\pm$ 1.6; P=0.052). Todos los pacientes con biopsias normales al 3º mes post-TX mostraron un incremento del score inflamatorio (i, ti) y de los parámetros de cronicidad (ci, ct) a los 24 meses, y una correlación significativa entre el grado de cronicidad (ci+ct+cv+cg) y la inflamación intersticial a los 24 meses post-TX (r=0.328; P=0.020). Sin embargo, los pacientes con borderline al 3º mes post-TX del grupo B mostraron mayor incremento de las lesiones crónicas al mes 24 (ci+ct+cv+cg 1.5 $\pm$ 1.2 vs. 3.25 $\pm$ 1.03, P=0.009) que aquellos del grupo A (1.87 $\pm$ 1.5 vs. 2.4 $\pm$ 1.1, P=0.470), así como una peor función renal (59.8 $\pm$ 17 vs. 46 $\pm$ 12, P=0.026). Ningún paciente desarrolló DSA a los 24 meses post-TX usando MFI>500. Finalmente, un descenso significativo de la HbA1c (5.7 $\pm$ 0.6 vs. 6.3 $\pm$ 1.2%, P=0.013) y de la presión arterial sistólica (125 $\pm$ 15 vs. 133 $\pm$ 16 mmHg; P=0.055) se observó en los enfermos del grupo B frente al grupo A. En resumen, la retirada de EST en pacientes con BRI mejora el perfil CV sin riesgo de generación de DSA, al menos a medio plazo, pero el precio a pagar puede ser un mayor número de lesiones crónicas del injerto y una peor función renal, especialmente en aquellos con lesiones borderline precoces (3º mes).

## 409 RETIRADA DE ESTEROIDES Y SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE CAPILAR DEL INJERTO VERSUS SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL SIN RIESGO INMUNOLÓGICO: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO DE GRUPOS PARALELOS

T. VÁZQUEZ-SÁNCHEZ<sup>1</sup>, A. CABALLERO<sup>2</sup>, J. ALONSO-TITOS<sup>3</sup>, V. LÓPEZ<sup>4</sup>, E. SOLA<sup>5</sup>, M. CABELLO<sup>6</sup>, E. GUTIÉRREZ VILCHEZ<sup>7</sup>, MD. MARTÍNEZ-ESTEBAN<sup>8</sup>, P. RUIZ-ESTEBAN<sup>9</sup>, D. HERNÁNDEZ<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006), MÁLAGA (ESPAÑA), (MÁLAGA); <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. SERVICIO DE INMUNOLOGÍA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006), MÁLAGA (ESPAÑA), (MÁLAGA)

**Introducción:** Es desconocido si la retirada de esteroides (EST) puede modular la respuesta inflamatoria subclínica tras el trasplante renal (TX).

**Material y métodos:** En un ensayo clínico multicéntrico controlado, un total de 105 pacientes (77 V y 28 M, 53.4 $\pm$ 12.4 años) de bajo riesgo inmunológico (BRI) y función renal estable, que recibieron un primer trasplante renal (TX), fueron randomizados al 3º mes post-TX, para recibir triple terapia (Grupo A: EST+TAC+MMF, n=52) o inmunosupresión sin EST (Grupo B: TAC+MMF, n=53) tras una biopsia del injerto que mostró lesiones inflamatorias subclínicas (borderline) en 14 pacientes del grupo A y 16 del grupo B. Se determinaron las subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo al mes 3 y 24 post-TX (coincidiendo con las biopsias de protocolo) de la población reguladora (CD4+ CD25+ IL-7Ra low) y efectora (CD4+CD25+ IL-7Ra high).

**Resultados:** Aunque no observamos diferencias en estos dos tipos de subpoblaciones linfocitarias entre pacientes con y sin inflamación subclínica (borderline), sí encontramos al tercer mes post- trasplante una correlación significativa de la subpoblación reguladora obtenida por PAAF y la tubulitis (r=0.272; P=0.009) y la inflamación intersticial (r=0.414; P=0.0001).

Dentro de la subpoblación efectora consideramos las poblaciones CD4+CD25+ IL-7Ra high-CXCR3 (Th1), CD4+ CD25+ IL-7Ra high-CCR4 (Th2). Los resultados mostraron una correlación entre Th1 y la inflamación intersticial (r=0.349; P=0.037) a los tres meses post-trasplante.

También se consideró el cociente Th1/Th2 (CXCR3highCD4+/CCR4highCD4+), observando una disminución de este cociente como consecuencia de un aumento de la población Th2 en aquellos enfermos sin EST.

**Conclusiones:** En resumen, una mayor infiltración del injerto por subpoblaciones linfocitarias CD4+ reguladoras y efectoras implicadas en la respuesta inmune pudiera predecir a medio plazo la aparición de lesiones crónicas en pacientes de BRI y función renal estable.

## 410 RESULTADOS EN TRASPLANTE RENAL COMPARANDO DOS FORMULACIONES DE TACROLIMUS DE ACCIÓN PROLONGADA: ESTUDIO DE DONANTES RENALES PARALELOS

V. LÓPEZ JIMÉNEZ<sup>1</sup>, JP. GÁMEZ-ESPAÑA<sup>1</sup>, J. ALONSO-TITOS<sup>1</sup>, C. POLO CRIADO<sup>1</sup>, T. VÁZQUEZ SÁNCHEZ<sup>2</sup>, D. HERNÁNDEZ MARRERO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006), MÁLAGA (ESPAÑA)

**Introducción:** Las formulaciones de Tacrolimus de acción prolongada (Advagraf® o Envarsus®) son eficaces tras el trasplante renal en términos de eficacia y seguridad, pero un análisis pareado con el mismo donante no se ha realizado entre ambas formulaciones.

**Objetivo:** Analizar los resultados en trasplante renal de donante cadáver comparando dos formulaciones de Tacrolimus de acción prolongada (Advagraf® vs Envarsus®)

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, con análisis pareado de donantes renales, utilizando Advagraf® para el primer trasplante realizado del mismo donante si el día era par y Envarsus® si el día era impar. Se analizó año posttrasplante: supervivencia de injertos y pacientes, función renal, niveles y dosis de tacrolimus y coeficiente de variabilidad, rechazo agudo, infecciones y diabetes posttrasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 108 trasplantes renales. 54 pacientes recibieron tratamiento con Advagraf® y 54 con Envarsus®. El 63% de los donantes eran varones, con una edad media de 57 $\pm$ 11 años. El 40% hipertensos y el 8% diabéticos. No hubo diferencias entre ambos grupos en las características de los receptores. En 13 paciente fue necesario cambiar a la formulación Prograf® (7 grupo envarsus y 6 grupo Advagraf). No encontramos diferencias entre el grupo Advagraf® vs Envarsus® en ninguno de los resultados, salvo en los niveles de Tacrolimus en la primera semana y la dosis necesaria durante el seguimiento (Tabla 1). El porcentaje de rechazos agudos fue del 14% en el grupo Advagraf® frente al 10% en el grupo Envarsus® (p=0.5). En 23 pacientes (13 del grupo Envarsus® y 10 del grupo Advagraf®) se realizó una biopsia de protocolo al tercer mes, observándose datos de rechazo subclínico en el 61% de los pacientes que recibían envarsus y en el 80% de los que recibían advagraf (p=0.3). La supervivencia censurada del injerto fue significativamente superior en el grupo envarsus (100% para el Envarsus® vs Advagraf® 91%; p=0.04) y la del paciente 100% vs 95% (p=0.1).

**Conclusiones:** Envarsus® permite alcanzar unos mayores niveles de Tacrolimus en la primera semana posttrasplante a pesar de recibir dosis más bajas. Esto pudiera justificar una tendencia a una mayor disfunción inmunológica en el grupo de Advagraf y una mejor supervivencia del injerto. Otros parámetros de seguridad y eficacia fueron similares entre ambas formulaciones.

Tabla 1.

	ENVARUS® (N=47)	ADVAGRAF® (N=48)	P
Isquemia Fria (Horas)	13,1 $\pm$ 4,1	13 $\pm$ 3,6	0,9
Función retrasada injerto (%)	29	35	0,5
Inducción Timoglobulina (%)	40	51	0,2
Hipersensibilizados (PRA>50%)	16	18	0,7
Cr mes 1 (mg/dl)	1,6 $\pm$ 0,6	2 $\pm$ 1,5	0,7
Cr mes 6 (mg/dl)	1,6 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 0,9	0,5
Cr mes 12 (mg/dl)	1,5 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,7	0,7
Niveles Tacrolimus día 2 (mg/dl)	8,4 $\pm$ 5,1	6 $\pm$ 2,8	0,007
Niveles Tacrolimus día 7 (mg/dl)	10,9 $\pm$ 4,6	8,8 $\pm$ 4	0,04
Niveles Tacrolimus mes 1 (ng/ml)	10 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3	0,8
Niveles Tacrolimus mes 6 (ng/ml)	7,8 $\pm$ 2,1	7,7 $\pm$ 2,8	0,3
Niveles Tacrolimus mes 12 (ng/ml)	8 $\pm$ 2,4	8 $\pm$ 2,2	0,9
Dosis Tacrolimus día 0 (mg/kg)	0,09 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,02	<0,001
Dosis Tacrolimus día 7 (mg/kg)	0,09 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,02	<0,001
Dosis Tacrolimus mes 1 (mg/kg)	0,09 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,05	<0,001
Dosis Tacrolimus mes 6 (mg/kg)	0,05 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,06	<0,001
Dosis Tacrolimus mes 12 (mg/kg)	0,04 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,05	<0,001
Coefficiente variabilidad	28	25	0,3
Diabetes post-Tx (%)	27	39	0,2
Rechazo Agudo (%)	10	14	0,5
Infección CMV (%)	23	37	0,1
Infección BK (%)	17	25	0,3

# Resúmenes

## Trasplante Renal - Inmunosupresión y ensayos clínicos

### 411 LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO CON INHIBIDOR DE CALCINEURINA TRAS PERDER EL INJERTO RENAL PREVIENE LA SENSIBILIZACIÓN HLA

C. LÓPEZ DEL MORAL CUESTA<sup>1</sup>, SA. GUIRAL FÓZ<sup>2</sup>, M. DE COS GÓMEZ<sup>2</sup>, D. GÓMEZ PEREDA<sup>1</sup>, E. RODRIGO CALABIA<sup>1</sup>, R. VALERO SAN CECILIO<sup>1</sup>, I. ROMÓN ALONSO<sup>2</sup>, D. SAN SEGUNDO ARRIBAS<sup>2</sup>, M. LÓPEZ HOYOS<sup>2</sup>, JC. RUIZ SAN MILLÁN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA (SANTANDER, CANTABRIA); <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA (SANTANDER, CANTABRIA)

**Introducción:** El trasplante es una opción que debe considerarse en aquellos pacientes que vuelven a diálisis tras perder el injerto renal, ya que reduce la mortalidad. La sensibilización HLA dificulta el trasplante, y la retirada de la inmunosupresión después del fallo del injerto parece favorecer el desarrollo de anticuerpos anti-HLA. Sin embargo, no existe un protocolo establecido sobre el tratamiento inmunosupresor que debe mantenerse tras perder el injerto renal. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la retirada de la inmunosupresión sobre el desarrollo de anticuerpos anti-HLA tras la pérdida del injerto.

**Material y método:** Se realizó un análisis retrospectivo incluyendo a 77 pacientes que perdieron su primer injerto renal entre 01/01/2006-31/12/2015. Se incluyeron 22 pacientes trasplantados en situación de prediálisis. Se recogieron datos de la inmunosupresión de mantenimiento al primer, tercer y sexto mes tras la pérdida del injerto. Se estudiaron los anticuerpos anti-HLA en dos sueros por paciente, uno inmediatamente anterior a la pérdida del injerto y otro posterior (LABScreen Single Antigen class-I, One Lambda). En aquellos pacientes en los que se realizó nefrectomía del injerto, el segundo suero analizado fue posterior a la trasplantectomía. Se calculó el PRA (PRAC) de cada suero y se evaluó el desarrollo de anticuerpos donante- específicos de novo (ADEdn).

**Resultados:** Los sueros analizados fueron extraídos 1,0 mes antes del fallo del injerto (rango intercuartílico 0,3-2,0) y 7,6 meses después de la pérdida del injerto (rango intercuartílico 6,0-12,2). Mediante análisis de regresión logística multivariante, la trasplantectomía fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PRAC>75% (OR 4,9, CI 95% 1,0-22,2, p=0,038). De forma similar, la ausencia de inhibidor de calcineurina (ICN) a los 6 meses de la pérdida del injerto se asoció de forma significativa con PRAC>75% en el análisis multivariante (OR 4,8, CI 95% 1,5-15,0, p=0,006). Fue posible analizar la formación de ADEdn en 73 pacientes. La ausencia de ICN a los 6 meses de perder el injerto renal fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ADEdn (OR 23,2, CI 95% 5,3-100,6, p<0,001). No se demostraron diferencias con respecto al manejo del resto de inmunosupresores.

**Conclusiones:** La ausencia de ICN en los 6 meses posteriores a la pérdida del primer injerto renal es un factor de riesgo de sensibilización. Por tanto, debería considerarse el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con ICN tras la pérdida del injerto, ya que parece prevenir la sensibilización HLA.

### 412 COMPARACION FARMACOCINETICA DE ADVAGRAF Y CONFEROPORT EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL ESTABLES. ESTUDIO EN VIDA REAL

A. FRANCO<sup>1</sup>, P. MAS SERRANO<sup>2</sup>, D. MARTÍNEZ<sup>1</sup>, N. BALIBREA<sup>1</sup>, M. DIAZ<sup>2</sup>, R. NALDA<sup>2</sup>, A. RAMON<sup>2</sup>, C. GILABERT<sup>1</sup>, E. MARTINEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL ALICANTE (ALICANTE); <sup>2</sup>FARMACOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL ALICANTE (ALICANTE); <sup>3</sup>FARMACOLOGÍA. HOSPITAL ALICANTE (ALICANTE)

**Objetivo:** Con la reciente comercialización de una nueva presentación de tacrolimus de liberación prolongada (Conferoport) de biodisponibilidad similar a Advagraf en estudios en voluntarios sanos, surge la duda de si su comportamiento farmacocinético es también igual en receptores de trasplante renal en vida real.

Por ello desarrollamos un estudio piloto para comparar su farmacocinética evaluando las concentraciones valle (CvTAC) y el área bajo la curva estimada de 0 a 24h (ABCe) antes y después de la conversión de Advagraf a Conferoport en pacientes con trasplante renal estable.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo (Marzo 2020 – Mayo 2020).

Criterios de inclusión: receptores adultos de trasplante renal de cadáver estables, con consentimiento informado, sin anticuerpos anti donante específicos y con un segundo inmunosupresor, convertidos con la misma dosis de Advagraf a Conferoport y a los que se les realizó una curva abreviada (valle, post-2h, post-3h tras administración) pre- y 7 días post-conversión extraída dentro de la práctica clínica habitual. Se evaluó CvTAC, el ABCE, los parámetros farmacocinéticos medios (aclaramiento (Cl), volumen de distribución central (Vd) y constante de absorción (KTR)) y la función renal (filtrado glomerular (FG) CKD-EPI) en cada periodo. Se evaluó la absorción con el tiempo de concentración máxima entre curvas (Tmax) y la constante de absorción (KTR). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante estimación bayesiana utilizando un modelo farmacocinético bicompartimental con absorción de Erling. Se realizó el análisis estadístico con SPSS® v.25.0 y la determinación de las CvTAC mediante enzimoimmunoensayo (Dimension®; Siemens).

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes, con una edad media de 54,9 años (IC95%: 46,9-62,9), peso medio 74,1 kg (IC95%: 64,3-83,9), un FG de 54,3 ml/min (38,5-70) y una dosis media de 2,25 mg (IC95%: 1,63-2,87). Para el periodo Basal y de Conversión, las CvTAC medias fueron 4,7 ng/mL (IC95%: 4,2-5,2) vs 4,7 ng/mL (IC95%: 4,1-5,3) (p=0,98), y las ABCe medias 143,9 ng/mL (IC95%: 128,7-159,1) vs 143,8 ng/mL (IC95%: 123,6-164) (p=0,99). El Cl medio fue de 15,1 mL/min (11,7-18,5) vs 15,3 mL/min (12-18,7) (p=0,82) y el Vd central medio fue de 275,5 L (269,2-281,7) vs 278,7 L (273,2 - 284,1) (p=0,34), respectivamente. La mediana de Tmax Basal y conversión fueron las mismas: 2 h (p25-p75: 2-3) vs 2 h (p25-75: 2-3). La KTR media fue de 3,1 h<sup>-1</sup> (IC95%: 2,9-3,4) en Basal vs 3,3 h<sup>-1</sup> (IC95%: 3,1-3,5) en Conversión (p=0,055).

**Conclusión:** En receptores de trasplante renal estables en vida real, Advagraf y Conferoport se comportan farmacocinéticamente de forma idéntica.

### 413 EVALUACIÓN DE DIFERENTES DOSIS INICIALES DE ENVARUS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DE NOVO

A. FRANCO<sup>1</sup>, P. MAS-SERRANO<sup>2</sup>, C. COLOMER<sup>2</sup>, N. BALIBREA<sup>1</sup>, M. DIAZ<sup>2</sup>, M.J. BOADA<sup>3</sup>, A. RAIMUNDO<sup>2</sup>, R. NALDA<sup>2</sup>, C. GILABERT<sup>1</sup>, E. MARTINEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL ALICANTE (ALICANTE); <sup>2</sup>FARMACOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL ALICANTE (ALICANTE); <sup>3</sup>FARMACOLOGÍA. HOSPITAL ALICANTE (ALICANTE); <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL ALICANTE (ALICANTE)

La dosis inicial según ficha técnica para Envarus es de 0,17 mg/kg. El objetivo del presente estudio es evaluar 3 diferentes dosis iniciales de Envarus en pacientes trasplantados renales de novo.

**Material y Métodos:** Estudio observacional prospectivo. Criterios de inclusión: receptores adultos de trasplante renal de cadáver de novo con inmunosupresión con timoglobulina, corticoides, sirolimus y envarus, area bajo la curva trapezoidal a partir de una curva de concentraciones plasmáticas (Cp) de tacrolimus de 10 puntos tras tres dosis (AUC), Cp a las 72h y seguimiento 3 meses post-trasplante. Se establecieron tres grupos según dosis/kg/24h inicial: Grupo 1: 0,15, Grupo 2: 0,12 y Grupo 3: 0,1 mg/kg. Variables homogenización: edad y sexo de donante y receptor, peso, isquemia fría y riesgo inmunológico. Variables de resultado: Cp valle 72h, AUC, filtrado glomerular, pacientes con suspensión de dosis tras Cp\_72h, intervalos terapéuticos (IT) a las 72h: Cp entre 6-8 ng/mL (dentro del IT), Cp>8 ng/mL (superior al IT) y Cp<6 ng/mL (inferior al IT), supervivencia injerto y receptor. Análisis estadístico SPSS® v.25.0 y determinación de Cp enzimoimmunoensayo (Dimension®).

**Resultados:** Se incluyeron 126 pacientes (64,3% hombres), edad media 57 años (IC95%: 54,8-59,1) y peso medio 70,5 kg (IC95%: 68,2-72,3); grupo 1: n=44, dosis inicial media de 10,1 mg/24h (IC95%: 9,5-10,7) y 0,144 mg/kg/24h (IC95%: 0,141-0,146); Grupo 2: n=38, dosis inicial media de 8 mg/24h (IC95%: 7,4-8,6) y 0,117 mg/kg/24h (IC95%: 0,115-0,119); y Grupo 3: n=44 pacientes con dosis media inicial de 7 mg/24h (IC95%: 6,6-7,4) y 0,096 mg/kg/24h (IC95%: 0,094-0,099). La Cp\_72h media y AUC trapezoidal en el Grupo 1 y 2 fueron similares: 11,8 ng/mL (IC95%: 10,2-13,5) vs 12 ng/mL (IC95%: 10,2-13,8) y 440,8 ng•h/mL (IC95%: 396,9-491) vs 439 ng•h/mL (IC95%: 386,9-491), respectivamente. La Cp\_72h media y AUC trapezoidal fue estadísticamente inferior en el Grupo 3: 8,7 ng/mL (IC95%: 7,5-10) (p<0,010) y 326,5 ng•h/mL (IC95%: 289,2-363,8) (p<0,002). El porcentaje de pacientes con Cp\_72h dentro y por debajo del IT fue similar en los tres grupos: 18,2%, 18,4% y 20,5% y 9,1%, 10,5% y 29,5%, para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con Cp\_72h por encima del IT fue estadísticamente superior para los pacientes del grupo 1 y 2 vs grupo 3: 72,7% y 71,1% vs 50%, respectivamente (p<0,049). Además, a un 27,3% y 31,6% de los pacientes en los grupo 1 y 2 frente a un 13,6% en el grupo 3, se les suspendió el tratamiento con tacrolimus durante más de 24h debido a Cp excesivamente elevados. No hubo diferencias en función renal, incidencia de rechazo agudo y supervivencia de injerto y receptor a 3 meses entre los grupos.

**Conclusiones:** La dosis de 0,10 mg/kg/24h de envarus obtiene Cp y AUC adecuadas, mayor porcentaje de pacientes dentro del intervalo terapéutico y menor número de suspensiones de dosis a las 72h con los mismos resultados clínicos.

### 414 EL METABOLISMO DEL TACROLIMUS ESTÁ RELACIONADO CON LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR EN PACIENTES DE BAJO RIESGO INMUNOLÓGICO DURANTE EL PRIMER AÑO DE TRASPLANTE

CHAMOUN<sup>1</sup>, I. TORRES<sup>1</sup>, MA. GABALDON<sup>1</sup>, J. SELLARES<sup>1</sup>, M. PERELLO<sup>1</sup>, FJ. MORESO<sup>1</sup>, D. SERÓN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA); <sup>2</sup>PATOLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA)

**Introducción:** La variabilidad intrapaciente de los niveles de tacrolimus (Tac) después del trasplante se han asociado a una mayor probabilidad de progresión de fibrosis intersticial, rechazo celular agudo, aparición de anticuerpos HLA donante-específicos (DSA) de novo y disminución de la supervivencia del injerto. Se ha descrito que los metabolizadores rápidos de tacrolimus presentan una mayor susceptibilidad a la nefrototoxicidad y a la infección por el virus del poliovirus.

**Material y métodos:** Nuestro objetivo fue evaluar las diferentes formas de monitorización terapéutica y metabolismo del tacrolimus y su relación con los cambios histológicos. Se analizó una cohorte de 85 pacientes de bajo riesgo inmunológico de los cuales se disponían biopsias de protocolo a los 4 y 18 meses. Las biopsias se evaluaron según la clasificación de Banff y la progresión de IFTA se definió como la diferencia de c+i+t score > 1. La monitorización terapéutica de tacrolimus se realizó mediante la determinación del coeficiente de variabilidad intrapaciente de tacrolimus (CVI) y el tiempo en rango terapéutico (TRT). Para valorar el metabolismo del tacrolimus se utilizó la media concentración/dosis de tacrolimus (media C/D).

**Resultados:** Se observó progresión de IFTA en 35 casos (41,2%). Las variables demográficas, clínicas y analíticas al momento de ambas biopsias se muestran en la tabla anexa. La progresión de la fibrosis se asoció de forma independiente con la C/D (OR: 0.43, IC 95%: 0.22-0.86, valor p = 0.015) y con el grado de IFTA en la primera biopsia de protocolo (OR: 0.40, IC 95%: 0.24-0.67, valor p = 0.001). La exposición a tacrolimus con las medidas descritas no se asoció a progresión de IFTA.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los trasplantados renales metabolizadores rápidos (relación C/D más baja) presentan mayor susceptibilidad al efecto nefrotóxico del tacrolimus.

Tabla 1. Variables demográficas, clínicas y analíticas en pacientes con y sin IFTA. RFI, retraso en la función de injerto; TRGe tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD-4; TAC-CV, niveles de tacrolimus CV de TAC-CV; coeficiente de variabilidad de los niveles de tacrolimus; TR, porcentaje de tiempo en rango terapéutico / por encima / por debajo; C / D, relación dosis-concentración de tacrolimus.

Variable	Sin progresión IFTA (n=50)	Progresión IFTA (n=35)	p-valor
Edad donante (años)	54 ± 16	50 ± 13	0.385
Tipo de donante (ME/Vivo)	43 / 7	29 / 6	0.382
Edad de receptor (años)	54 ± 13	50 ± 14	0.184
1ª trasplante / re-trasplante	46 / 5	31 / 4	0.551
HLA-DR mismatch	10,0 ± 0,7	9,9 ± 0,7	0.856
Tiempo de isquemia fría (horas)	15 ± 7	14 ± 8	0.850
Inducción (IC-2 / ATG)	29 / 21	22 / 13	0.558
RFI (No/Sl)	48 / 2	32 / 3	0.399
Rechazo celular (no / si)	47 / 3	34 / 1	0.640
Tiempo a la biopsia (meses)	17,7 ± 4,1	16,6 ± 2,7	0.136
Creatinina sérica (mg/dL)	1,25 ± 0,29	1,29 ± 0,27	0.582
TRGe (mL/min/1,73 spm)	64 ± 18	63 ± 16	0.881
Proteína/Creatinina (mg/g)	310 ± 340	350 ± 425	0.622
Tacrolimus dosis 1ª bx (mg/día)	5,8 ± 3,8	7,4 ± 3,8	0.058
Tacrolimus dosis 2ª bx (mg/día)	4,3 ± 2,9	5,8 ± 3,2	0.023
MMF dosis (mg/kg/día)	12,9 ± 3,2	12,7 ± 3,4	0.836
TAC-CV 1ª biopsia (ng/mL)	9,8 ± 2,7	9,4 ± 1,9	0.515
TAC-CV 2ª biopsia (ng/mL)	9,1 ± 1,7	9,1 ± 2,8	0.953
CV de TAC-CV primera biopsia (%)	32 ± 13	30 ± 13	0.503
CV de TAC-CV entre biopsias (%)	21 ± 18	18 ± 7	0.305
Tiempo en rango terapéutico (%)	73 ± 25	67 ± 27	0.353
TR por encima de rango (%)	22 ± 25	29 ± 29	0.318
TR por debajo de rango (%)	5 ± 12	4 ± 9	0.798
Media C/D (ng/mL/mg)	2,3 ± 1,3	1,7 ± 0,7	0.019

**415 TOCILIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO CRÓNICO MEDIADO POR ANTICUERPOS RESISTENTE A TERAPIA ESTÁNDAR**

B. CHAMOUN<sup>1</sup>, P. SÁNCHEZ<sup>2</sup>, I. TORRES<sup>1</sup>, J. SELLARES<sup>1</sup>, M. PERELLO<sup>1</sup>, I. CIDRAQUE<sup>1</sup>, F.J. MORESO<sup>1</sup>, D. SERON<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA/ESPAÑA), <sup>2</sup>FARMACIA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** El rechazo activo mediado por anticuerpos (RMA) es una de las principales causas de fracaso del injerto renal. El tratamiento estándar consiste en la combinación de recambios plasmáticos (RP), inmunoglobulinas IV (RP+IVIG) asociado o no a Rituximab (RTX). Recientemente se ha sugerido que el tratamiento con Tocilizumab (TCZ), bloqueador del receptor de la interleucina-6) podría estabilizar la función renal y reducir la intensidad de los anticuerpos anti-HLA donante-específicos (DSA). Reportamos la serie de 5 pacientes tratados en nuestro centro.

**Material y método:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de RMA resistente al tratamiento estándar. Se administró dosis mensuales de TCZ de 8 mg/kg (6 meses). Se evaluaron durante seguimiento la función renal, la proteinuria y los DSA así como los posibles efectos secundarios. Los resultados se expresan en media ± desviación estándar.

**Resultados:** Se trata de 5 pacientes de 60 ± 13 años, 3 de género masculino y 2 trasplantes. Incompatibilidades HLA en locus ABDR 4,8±1,8. Tres pacientes presentaban DSA al trasplante (1 caso frente a A\*33 con MFI 6146 y DPB1\*04 con MFI 2432, 1 caso frente a DQB1\*05 con MFI 2900 y 1 caso frente a DPB1\*01 con MFI 24.000) por lo que recibieron tratamiento de desensibilización peri-trasplante con RP+IVIG+RTX. La biopsia diagnóstica se realizó a los 12±11 meses por deterioro de la función renal y/o proteinuria (creatinina 2,3±1,5 mg/dL, filtrado glomerular renal estimado (FGRe) 38±20 mL/min, cociente proteína/creatinina en orina (P/C): 2,6±3,0 g/g). En la biopsia de injerto renal mostraron severa inflamación de la microcirculación (g-score 2.6±0.5 y ptc-score 1,6±0,5) y en 4 de los 5 casos se observó glomerulopatía del trasplante (3 casos cg=1 y 1 caso cg=2). Todos los casos fueron tratados con RP+IVIG (7 sesiones) y en 3 casos se añadieron pulsos de corticoides (500 mg/día x 3 días) y en 3 casos una dosis de RTX (375 mg/m<sup>2</sup>). El tratamiento con TCZ se inició a los 47±52 días de la biopsia. En 2 casos se suspendió el tratamiento tras la primera dosis por bicitopenia. Uno de estos casos inició tratamiento presentando importante alteración de la función renal y requirió reinicio de diálisis a las 6 semanas de la primera dosis. En los 3 pacientes que completaron el tratamiento se ha observado un ligero deterioro de función renal (creatinina sérica de 1,86±0,75 a 2,19±0,87 mg/dL, FGRe de 42±16 a 38±26 mL/min) y aumento de la proteinuria (3,2±4,0 a 4,5±6,5 g/g).

**Conclusiones:** El tratamiento con TCZ en los pacientes con RMA crónico activo no parece modificar la historia natural de esta entidad. La pérdida media de FGRe observada de 4 mL/min en 6 meses es similar a la descrita en los casos no tratados en un estudio epidemiológico reciente (-0,7 mL/min/mes).

**416 SENSIBILIZACIÓN HLA TRAS LA PÉRDIDA DE UN INJERTO RENAL**

I. YAÑEZ<sup>1</sup>, J. FANNINI<sup>1</sup>, A. VERGARA<sup>2</sup>, P. JIMENEZ<sup>1</sup>, A. MUJICA<sup>1</sup>, L. BUENO<sup>1</sup>, AB. OSORIO<sup>1</sup>, A. BEDIA<sup>1</sup>, F.J. GAINZA<sup>1</sup>, N. OLIVERES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES (BARAKALDO), <sup>2</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. VALL DE HEBRON (BARCELONA), <sup>3</sup>SERVICIO DE INMUNOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES (BARAKALDO)

**Introducción:** La elevada sensibilización a los antígenos de HLA se ha convertido en uno de los mayores obstáculos para el trasplante renal. En este estudio queremos comprobar si la inmunosupresión administrada tras la pérdida del injerto influye a la hora de sensibilizarse contra antígenos HLA exógenos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyen pacientes a la espera de un segundo injerto renal durante el año 2019 (N=65), excluyendo a aquellos sin un correcto seguimiento de la inmunosupresión administrada o de la inexistencia de controles de AcHLA adecuados. Obtenemos así 35 pacientes.

Se recoge la información de la historia electrónica del paciente, mostrados en la tabla que se adjunta.

**Resultados:** De nuestra muestra, 15 pacientes (42%) no se sensibilizan frente a acHLA, frente a 20 (58%) que sí, siendo el PRA medio de 95.6%.

Tabla 1.

	Pacientes sensibilizados tras la pérdida del injerto (n=20)	Pacientes no sensibilizados tras la pérdida del injerto (n=15)	Significación p
Edad (media ± desviación estándar)	54.95 ± 16.45	57.73 ± 15.36	P=0.313 <sup>1</sup>
Sexo masculino (n/N)	10 (50)	10 (66)	P=0.262 <sup>2</sup>
Diálisis antes de la pérdida del injerto (n/N)	1.44 (7.2)	1.33 (8.8)	P=0.870 <sup>3</sup>
Diálisis antes de la pérdida del injerto (n/N)	1.32 ± 0.6	1.29 ± 0.65	P=0.757 <sup>4</sup>
Diálisis antes de la pérdida del injerto (n/N)	0.88 ± 0.51	0.8 ± 0.59	P=0.313 <sup>5</sup>
Diálisis antes de la pérdida del injerto (n/N)	3.99 ± 1.04	3.27 ± 1.36	P=0.162 <sup>6</sup>
Realizada trasplantación (n/N)	7 (35)	2 (13.3)	P=0.229 <sup>7</sup>
Tiempo en lista de espera (media ± desviación estándar)	25 (22.75 - 74.5)	13 (6 - 17)	p=0.021 <sup>8</sup>
Tiempo de tratamiento con antiHLA/anticoagulación (media ± desviación estándar)	2 (1 - 5)	6 (2 - 13)	P=0.487 <sup>9</sup>
Tiempo de tratamiento con corticoides (media ± desviación estándar)	8.52 ± 17.36	13 (3 - 17)	P=0.807 <sup>10</sup>
Tratamiento con ICN durante todo su período en lista de espera (n/N)	0 (0)	8 (100)	P=0.001 <sup>11</sup>
Tratamiento con corticoides durante todo su período en lista de espera (n/N)	2 (10)	12 (86.7)	P=0.001 <sup>12</sup>
Tratamiento con corticoides e ICN durante todo su período en lista de espera (n/N)	0 (0)	7 (100)	P=0.001 <sup>13</sup>

<sup>1</sup> Test t independiente, <sup>2</sup> Test chi cuadrado de Fisher, <sup>3</sup> prueba de U de Mann-Whitney

No obtenemos diferencias entre la edad ni entre el número de disidentidades en A y B con el injerto. Parece existir una mayor tendencia a la formación de anticuerpos a mayor número de disidentidades en DR y quienes han recibido un menor tiempo de tratamiento inmunosupresor, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. En cambio, un mayor tiempo en lista de espera, el haber sido retirado el corticoide o el anticineurínico, resulta en nuestra serie asociado a presentar AcHLA de manera estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** En nuestra serie se sugiere que mantener inmunosupresión tras la pérdida del injerto renal se asocia a una disminución de la tasa de formación de AcHLA y que por otro lado la formación de dichos anticuerpos se asocia a unos mayores tiempos en lista de espera. Sugerimos que habrá que realizar estudios de morbilidad más completos que asocien el riesgo/beneficio del riesgo de la persistencia de tratamiento inmunosupresor teniendo en cuenta hipotético un mayor tiempo en diálisis.

**417 EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE KLOTHO SÉRICO EN EL POSTRASPLANTE TEMPRANO**

T. VÁZQUEZ-SÁNCHEZ<sup>1</sup>, J. ALONSO-TITOS<sup>1</sup>, MD. SÁNCHEZ-NIÑO<sup>2</sup>, E. SOLA<sup>1</sup>, M. LEÓN-FRADEJAS<sup>3</sup>, V. LÓPEZ<sup>4</sup>, J. DELGADO<sup>5</sup>, E. PORRINI<sup>6</sup>, A. ORTIZ<sup>7</sup>, D. HERNÁNDEZ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006), MÁLAGA (ESPAÑA), (MÁLAGA)<sup>2</sup>, NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. REDINREN. MADRID. (MADRID), <sup>3</sup>ANATOMÍA PATOLÓGICA. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, IBIMA, REDINREN (RD16/0009/0006), MÁLAGA (ESPAÑA) (MÁLAGA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS, CIBICAN, UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, REDINREN (RD16/0009/0031) TENERIFE E INSTITUTO REINA SOFÍA DE INVESTIGACIÓN RENAL (IRSIN), CANARIAS (ESPAÑA) (TENERIFE)

**Introducción:** La expresión de la proteína Klotho ocurre predominantemente en el riñón y está significativamente disminuida en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Tras el trasplante renal (TX), los niveles de Klotho podrían aumentar con respecto a los pacientes urémicos. Sin embargo, factores relacionados con el TX, como la función renal retrasada (FRR) o la inflamación subclínica (SCI) podrían reducir precozmente los niveles de Klotho sérico acelerando la senescencia del injerto renal y la pérdida de su función a largo plazo.

**Material y métodos:** En 15 pacientes (V, 46.7%; edad media 55,2±14,7 años) consecutivos con ERCA que recibieron un TX, analizamos los niveles de Klotho en el momento del TX y al tercer mes post-TX. Asimismo, realizamos biopsia de protocolo al tercer mes post-TX. Definimos la presencia de FRR como la necesidad de diálisis durante la primera semana tras el TX. Determinamos los niveles séricos de Klotho mediante ELISA utilizando un kit para α-Klotho humano soluble. Las biopsias de protocolo se valoraron siguiendo la clasificación de Banff2017 y se determinó el score inflamatorio histológico como el sumatorio de inflamación intersticial (i), tubulitis (t), glomerulitis (g) y arteritis (v).

**Resultados:** El 87% recibió tratamiento de inducción en el momento del trasplante (62% Timoglobulina vs 38% Basiliximab). El tiempo de isquemia fría fue de 13,9±2,9 horas y el 46,7% sufrieron FRR. Todos recibieron como tratamiento inmunosupresor la triple terapia convencional (Est, Tac, MMF). Globalmente, los niveles de Klotho soluble descendieron de manera significativa desde el pre-TX hasta el mes 3 post-TX (575,7±263,0 vs. 429,1±171,5 pg/ml; p=0,001).

7 pacientes desarrollaron FRR y los niveles de Klotho al tercer mes post-TX de éstos fueron significativamente más bajos que los que tuvieron función renal inmediata (575,6±291,5 vs 438,8±189,0 pg/ml; p=0,06). Asimismo, los niveles de Klotho soluble al tercer mes post-TX mostraron una tendencia a un descenso significativo en aquellos pacientes con SCI (i+t+g+v>0) frente a aquellos que no presentaron inflamación en la biopsia de protocolo del tercer mes (355,3±114,7 vs 518,0±206,2 pg/ml; p=0,078). Igualmente objetivamos una correlación inversa entre el score de cronicidad histológico (c+i+c+cv+cg) y los niveles de Klotho. No hubo diferencias en la función renal ni en la proteinuria.

**Conclusión:** Los niveles de Klotho descienden significativamente al tercer mes post-TX. La FRR y la SCI podrían contribuir a una menor producción de Klotho por el injerto. Esto pudiera acelerar la senescencia de los injertos renales a más largo plazo. Estudios longitudinales de mayor seguimiento aclararán esta hipótesis.

**418 DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTIHLA EN PACIENTES QUE RETORNAN A DIÁLISIS. ¿CUÁNTO AUMENTA EL CPRA?**

L. SOBRINO DÍAZ<sup>1</sup>, R. ALONSO ARIAS<sup>2</sup>, AC. ANDRADRE LÓPEZ<sup>1</sup>, L. ÁLVAREZ SANTAMARTA<sup>1</sup>, OR. DURÓN VARGAS<sup>3</sup>, S. MARIÑO LÓPEZ<sup>1</sup>, N. RIDAO CANO<sup>1</sup>, C. DIAZ CORTE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HUCA (OVIEDO), <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. HUCA (OVIEDO)

**Introducción:** Mantener la inmunosupresión, trasplantectomía o embolización del injerto renal son tácticas para evitar el desarrollo de anticuerpos antiHLA. El objetivo del estudio es analizar la aparición y progresión de anticuerpos antiHLA mediante el cálculo de cPRA. Además, ver si existen diferencias por enfermedad renal de base o género y por técnica de terapia renal sustitutiva, asimismo la posible influencia de nefrectomía o embolización.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo de 55 pacientes que vuelven a diálisis tras trasplante renal fallido desde junio 2014 a junio de 2019. Detección de anticuerpos por Single antigen y Luminex® al iniciar diálisis y a los 6-12 meses. Medida del cPRA. Recogida de datos de tratamiento, considerando activo al menos un fármaco inmunosupresor.

**Resultados:** Tamaño muestral 55 pacientes, 36 varones y 19 mujeres; 35 desarrollan anticuerpos antiHLA (63.63%). 19 pacientes con anticuerpos antiHLA positivos tienen tratamiento activo a los 6 meses. El aumento medio de cPRA es de 49.4% en hemodiálisis (HD) y de 32.6% en diálisis peritoneal (DP). Tanto la trasplantectomía como la embolización se acompañan de elevaciones de cPRA (46.3% en la cirugía y 32.1% en la embolización). Los 3 casos de necesidad de tratamiento inmunosupresor en trasplantectomizados son por otras causas. El 25% de las embolizaciones y el 23.07% de las trasplantectomías permanecen con anticuerpos antiHLA negativos.

**Conclusiones:** Las mujeres generan más carga de anticuerpos que los varones, incluso partiendo de cPRA inferiores. Los pacientes en DP se mantienen con cPRA más bajos que los de HD por tener tratamiento activo durante más tiempo con el fin de preservar la diuresis residual. No se aprecian diferencias en el desarrollo de anticuerpos antiHLA por enfermedad de base. Los subgrupos de trasplantectomía y embolización presentan aumento de cPRA significativo. Para evitar el aumento de cPRA en pacientes con injerto fallido debe individualizarse el tratamiento.

Tabla 1.

	n	AC antiHLA +	cPRA inicio	cPRA control	Tratamiento activo
Género	Hombre	36 (65,6%)	25,7%	60,6%	10 (50,0%)
	Mujer	19 (34,4%)	15,1%	74,8%	8 (53,3%)
	NAE	2 (3,6%)	0,0%	64,0%	1 (50,0%)
	DM	6 (10,9%)	0,0%	96,7%	1 (33,3%)
ERC base	PQR	9 (16,4%)	31,3%	88,0%	2 (28,6%)
	Glomerular	20 (36,4%)	14,2%	46,0%	6 (60,0%)
	Intersticial	9 (16,4%)	23,6%	63,7%	7 (100,0%)
	No filtrada	9 (16,4%)	35,8%	65,7%	2 (33,3%)
	Filtrada	9 (16,4%)	35,8%	65,7%	2 (33,3%)
Anulación del injerto	Conservado	34 (61,8%)	19,6%	68,9%	10 (52,6%)
	Trasplantectomía	13 (23,6%)	22,9%	69,2%	3 (30,0%)
	Embolización	8 (14,6%)	23,2%	55,3%	5 (83,3%)
TRS	HD	35 (63,6%)	21,2%	70,6%	10 (40,0%)
	DP	17 (30,9%)	18,5%	51,1%	7 (87,5%)
	Pre HD	3 (5,5%)	20,7%	53,0%	2 (100,0%)



## 423 DIFERENCIAS ENTRE ADVAGRAF® Y ENVARSUS® EN DOSIFICACIÓN Y NIVELES PLASMÁTICOS POSTRASPLANTE RENAL INMEDIATO

A. RIBAS<sup>1</sup>, M.J. PÉREZ<sup>1</sup>, C. ARIAS<sup>1</sup>, D. REDONDO<sup>1</sup>, M. MIR<sup>1</sup>, A. BUXEDA<sup>1</sup>, C. BURBALLA<sup>1</sup>, M. CRESPO<sup>1</sup>, J. PASCUAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)

**Introducción:** Tacrolimus es un fármaco con estrecho margen terapéutico y gran variabilidad inter e intra-individual que precisa monitorización de niveles plasmáticos tras el trasplante renal (TR). Advagraf® y Envarsus® son dos formulaciones de tacrolimus de liberación prolongada similares en eficacia en cuanto a prevención de rechazo agudo postTR pero con algunas diferencias farmacocinéticas. Nuestro objetivo fue comparar la dosis inicial y niveles en el postTR inmediato de ADV y ENV.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo (enero 2018- Febrero2019) de pacientes TR tratados con Advagraf® o Envarsus® como tacrolimus de inicio + micofenolato mofetilo en el postTR inmediato. Se recogieron datos sociodemográficos de los receptores, dosis y niveles de ambos fármacos en distintos momentos postTR.

**Resultados:** 23 receptores de TR fueron tratados con Advagraf® y 28 con Envarsus®. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a características demográficas, comorbilidades o inmunosupresión de inducción (Tabla). La dosis y niveles de Advagraf® y Envarsus® fue similar desde la primera semana postTR y hasta el 3er mes, donde la dosis de Envarsus® fue significativamente inferior. De todas formas, a lo largo de todo el seguimiento se observa una tendencia a la baja con el uso de Envarsus® para conseguir unos niveles de fármaco similares.

**Conclusiones:** La relación dosis/niveles de Envarsus® es menor que con Advagraf® en receptores de trasplante renal de de novo en la práctica clínica.

Tabla 1.

	Advagraf® n=23	Envarsus® n=28	p-valor
Edad	58.2±13.2	61.5±14.6	0.410
Sexo varón (n, %)	12, 52.2	16, 57.1	0.471
HTA (n, %)	21, 91.3	27, 96.7	0.425
DM 2 (n, %)	6, 26.1	11, 39.3	0.244
Peso (media ±sd)	72.2±17.3	73.8±16.3	0.741
Inducción basiliximab (n, %)	14, 60.9	17, 60.7	0.610
Dosis inicio tacrolimus (mg/kg, media ± sd)	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.04	0.240
Tiempo hasta 1os niveles (días, media ± sd)	3.55 ± 0.9	3.96 ± 0.8	0.091
1os niveles de tacrolimus (ng/mL, mediana[RIQ])	7.45 [5.3-11.1]	8.6 [6.6-14.9]	0.464
Dosis tacrolimus día +7 (mg/kg, media ± sd)	0.14±0.06	0.11±0.04	0.1
Niveles de tacrolimus día +7 (ng/mL, mediana [RIQ])	9.1[6.7-12.2]	9.1[7.4-13.7]	0.874
Dosis tacrolimus día +15 (mg/kg, media ± sd)	0.13±0.06	0.1 ±0.04	0.066
Niveles de tacrolimus día +15 (ng/mL, mediana [RIQ])	9.45 [7.64-12.1]	10.1[7.4-13.7]	0.874
Dosis tacrolimus día +30 (mg/kg, media ± sd)	0.12±0.06	0.09±0.06	0.102
Niveles de tacrolimus día +30 (ng/mL, mediana [RIQ])	9.9 [8-11.7]	10.9 [8-12.6]	0.544
Dosis tacrolimus día +60 (mg/kg, media ± sd)	0.11±0.07	0.07±0.05	0.516
Niveles de tacrolimus día +60 (ng/mL, mediana [RIQ])	8 [6.9-10.7]	10.1[7.25-11.8]	0.140
Dosis tacrolimus día +90 (mg/kg, media ± sd)	0.1 ± 0.06	0.06 ± 0.05	0.014
Niveles de tacrolimus día +90 (ng/mL, mediana [RIQ])	7.6 [6.6-10.1]	7.6 [5.8-9.8]	0.747

## 424 TACROLIMUS EN TRASPLANTE RENAL: ESTUDIO COMPARATIVO TACROLIMUS LCPT VS OTRAS FORMULACIONES

S.. ERRÁEZ GUERRERO<sup>1</sup>, D.. ASTUDILLO JARRÍN<sup>1</sup>, C. RODRIGUEZ MAGARIÑOS<sup>1</sup>, M. BLANCO PARDO<sup>1</sup>, L. GARCÍA GAGO<sup>1</sup>, M. CALVO RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, T. FERREIRO HERMIDA<sup>1</sup>, A. LÓPEZ MUÑOZ<sup>1</sup>, C. FERNÁNDEZ RIVERA<sup>1</sup>, A. ALONSO HERNÁNDEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO A CORUÑA (A CORUÑA/ESPAÑA)

**Introducción:** Tacrolimus es el agente inmunosupresor más frecuentemente utilizado en trasplante renal.

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de los pacientes en tratamiento con tacrolimus LCPT (Tac -LCPT) en relación con otras formulaciones.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo y observacional en el que se incluyeron 43 pacientes de trasplante renal donante vivo (TRDV) y 145 de trasplante renal donante fallecido (TRDF) en nuestro centro desde 2017 hasta 2019. Variables estudiadas: edad, creatinina plasmática, proteinuria, niveles de tacrolimus, CMV, BK, infección tracto urinario (ITU), diabetes de novo, retraso en la función del injerto, rechazo agudo, supervivencia paciente y del injerto. Estadística: t-student (U de Mann-Whitney), Kaplan -Meier, log Rank, x2 y regresión de Cox.

**Resultados:** Estudiamos 189 pacientes (61,9% varones), edad media de 55 ± 12 años, 76,7% TRDF; patología de base: glomerulopatía 22,3% y el 58,2% en programa de hemodiálisis previo al trasplante. Seguimiento de 16 ± 5 meses. Inmunosupresión: 42,7% con Tac -LCPT y 57,2% con otras formulaciones (tacrolimus de liberación inmediata formulación original 48,3%, genérico 2,2% y de liberación retrasada 6,7%). Retraso en la función del injerto 36,8% Tac -LCPT vs 21,6% (0.025), similar si excluimos TRDV. Rechazo agudo: 4,1% en el grupo de Tac -LCPT y 4% en el grupo control (ns). Infección CMV: 36,5% Tac -LCPT vs 21,2% grupo control (p 0.026). BK: 4,1% Tac -LCPT vs 9,1% (ns), ITU 29,7 % Tac -LCPT vs 33,3% (ns). Diabetes de novo: 4,1% Tac -LCPT vs 7,1% en el grupo control (ns). No encontramos diferencias en los niveles de tacrolimus y función renal (creatinina y proteinuria) entre las distintas formulaciones. Supervivencia del injerto (excluyendo a TRDV) a los 24 meses fue de 98,6% en el grupo Tac -LCPT y 90% en el grupo control (0.028). Supervivencia del paciente fue de 93,2% en el grupo Tac -LCPT y 96,4% en el grupo control (ns). Regresión de Cox no mostró diferencias entre los grupos de inmunosupresión.

**Conclusión:** Tacrolimus LCPT ha demostrado similar eficacia y seguridad que otras formulaciones. Tendencia a una mayor incidencia de CMV y mejor supervivencia del injerto.

## 425 ANTICUERPOS ANTIHLA EN PACIENTES QUE RETORNAN A TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA POR INJERTO FALLIDO

L. SOBRINO DIAZ<sup>1</sup>, R. ALONSO ARIAS<sup>2</sup>, AC. ANDRADRE LÓPEZ<sup>1</sup>, L. ALVAREZ SANTAMARTA<sup>1</sup>, OR. DURÓN VARGA<sup>1</sup>, S. MARIÑO LÓPEZ<sup>1</sup>, N. RIDAO CANO<sup>1</sup>, C. DIAZ CORTE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HUCA (OVIEDO), <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. HUCA (OVIEDO)

**Introducción:** El desarrollo de anticuerpos en pacientes que regresan a diálisis limita un nuevo trasplante renal. Factores de riesgo clásicos para su génesis son gestaciones, transfusiones y trasplantes previos. La alosensibilización en DR aumenta el cPRA significativamente. El manejo de la inmunosupresión en estos pacientes es controvertido. El objetivo es describir el tipo de anticuerpos antiHLA que aparecen en pacientes que retornan a diálisis y su expresión en función del esquema inmunosupresor prescrito.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de 55 pacientes que retornan a diálisis entre junio de 2014 y junio de 2019 y que son candidatos a entrar de nuevo en lista de espera de trasplante. Cálculo del cPRA al inicio de diálisis y a los 6 -12 meses. Identificación de anticuerpos por single antigen y Luminex®. Recogida de datos de tratamiento en estos puntos temporales. Test ANOVA para ver la influencia del esquema inmunosupresor en la varianza del cPRA.

**Resultados:**

- De un total 55 pacientes 35 presentan desarrollo de anticuerpos antiHLA, por tipos:
  - » Únicamente anticuerpos de Clase I: 6 pacientes
  - » Únicamente anticuerpos de Clase II: 6 pacientes
  - » Desarrollo de anticuerpos de Clase I y II: 25 pacientes (75.42%)
- Pacientes con aparición de anticuerpos DSA de novo: 25 (23 con DSA de novo clase II, el 65.71%)
- 14 pacientes con cPRA por encima del 90%; sus características:
  - » Pobre compatibilidad HLA con su donante como máximo compartían 2 identidades
  - » cPRA previo 21% (0-85%), 9 de ellos pasan de cPRA a más del 90% al cesar el tratamiento
  - » 8 son mujeres, en todos los casos se detectan factores de riesgo clásicos.
- Del total de 55 pacientes 33 mantienen tratamiento activo indistintamente de si desarrollaron anticuerpos antiHLA o no.
  - » Sin tratamiento hay 22 pacientes (40%) cPRA post 60.1%, prednisona 18 (32.7%) cPRA post 31.3%, Prednisona+Anticalcineurínico (ACN) 15 (27.27%) cPRA post 29.9%. El test ANOVA confirma que la intensidad de tratamiento regula la expresión de anticuerpos (p= 0.028). Comparativamente por pautas de tratamiento la prednisona no asegura el control de PRA (p= 0.09 ) como la combinación ACN +Prednisona sí (p=0.045)
- Evolución de pacientes con cPRA previo por encima del 30%, 10 (18%). La media de cPRA post 71.2%, sólo la mitad tienen tratamiento activo.

**Conclusiones:** El esquema inmunosupresor ACN+Prednisona logra controlar la expansión de anticuerpos antiHLA. Es recomendable individualizar el tratamiento.