

¿La monitorización postrasplante mediante dd-cfDNA permite identificar el rechazo clínico y subclínico en la práctica clínica habitual?

Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int.* 2022;101:793-803.

Análisis crítico: **Elena Cuadrado-Payán, David Cucchiari**

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):50-54

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional con un seguimiento desde el postrasplante inmediato hasta 3 años (del 1 de junio de 2016 al 31 de enero de 2020).

■ Asignación

- No hubo asignación.

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento para el médico responsable ni para el anatomopatólogo local. Enmascarado para el anatomopatólogo central.

■ Ámbito

- EE. UU. (incluye 7 centros).

■ Pacientes

- 1.092 adultos receptores de trasplante renal.
- Criterios de exclusión**
Embarazo, receptores multiorgánicos, trasplante entre hermanos gemelos univitelinos y trasplante de progenitores hematopoyéticos previo.

■ Intervenciones

Monitorización durante el postrasplante del porcentaje de ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA), del valor de creatinina, de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) mediante modificación de la dieta en la enfermedad renal y la presencia de anticuerpos específicos del donante (DSA, *donor specific antigen*) de novo en 1.092 pacientes receptores de trasplante renal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Correlación de los niveles de dd-cfDNA (porcentaje) con la presencia de rechazo confirmada por biopsia del injerto renal. Se incluyen los valores extraídos hasta 30 días antes de la realización de la biopsia. El diagnóstico de rechazo es según los criterios de Banff de 2019 y las biopsias son revisadas por un anatomopatólogo local en cada centro y posteriormente por un anatomopatólogo central enmascarado en cuanto a los niveles de dd-cfDNA de cada paciente.

Variables secundarias

Correlación de los niveles de dd-cfDNA (porcentaje) con la TFGe, la presencia de DSA *de novo* y la presencia de lesión renal (descrita como toxicidad por anticalcineurínicos, nefropatía por poliomavirus BK, necrosis tubular aguda, infección urinaria, proteinuria o glomeruloesclerosis focal y segmentaria) hasta 3 años postrasplante.

■ Tamaño muestral

- No se explica el cálculo muestral.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios y/o subvenciones por parte de CareDx, empresa que proporciona los tubos Streck Cell-Free DNA BCT para la recogida del plasma, donde posteriormente se analiza el porcentaje de dd-cfDNA mediante AlloSure. Los autores hacen declaración de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Seguimiento de 1.092 adultos receptores de trasplante renal.

La media de edad en el momento del trasplante es de 49,5 [17-84] años. El 60% son hombres y el 48%, blancos. La media de edad de los donantes es de 40,7 [0-72] años. La mayoría de los trasplantes son de donante cadáver (94%). El 8% son de retrasplantes. El porcentaje medio de anticuerpos reactivos contra el panel es del 34 [1-96]%. La media de determinaciones de AlloSure en cada paciente es igual a 6.

Variable principal

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con el rechazo agudo

Se presenta correlación de los resultados de 5.873 determinaciones de dd-cfDNA con 219 biopsias realizadas en 203 pacientes. El 16% de las biopsias fueron reclasificadas por el anatomopatólogo central.

No se observaron diferencias significativas en los niveles medios de creatinina entre los pacientes con y sin rechazo. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) de la creatinina fue 0,492. En cambio, los niveles medios de dd-cfDNA fueron significativamente menores en los pacientes sin rechazo, en comparación con los que mostraron rechazo en la biopsia (el 0,23 frente al 1,6%). El AUROC fue 0,798 (fig. 1).

En total, se diagnosticaron 75 rechazos agudos mediados por anticuerpos (ABMR, *antibody mediated rejection*) con un porcentaje medio de dd-cfDNA del 1,8% y 38 rechazos agudos celulares (TCMR, *T cell mediated rejection*) con media de dd-cfDNA del 0,7%. En el rechazo *borderline*, la media de dd-cfDNA fue del 0,20%.

Variables secundarias

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con la tasa de filtrado glomerular

Niveles de dd-cfDNA $\geq 0,5\%$ se asociaron con un descenso significativo de la TFG a los 3 años postrasplante (fig. 2).

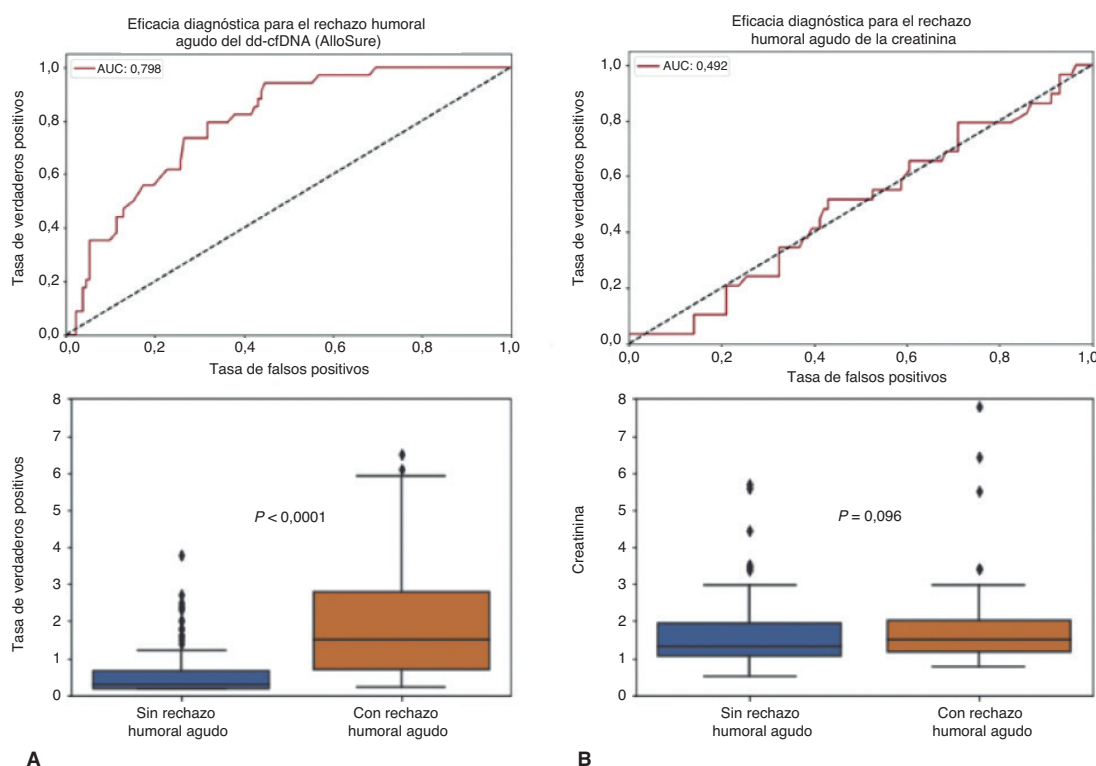


Figura 1. Curvas ROC y diagrama de cajas sobre los valores medios de dd-cfDNA y creatinina observados en pacientes sin rechazo frente a pacientes con rechazo.

A) El análisis ROC para dd-cfDNA: área bajo la curva (AUROC) 0,798, con una mediana de 0,23% observada en pacientes sin rechazo y 1,6% en pacientes con rechazo del aloinjerto; $p < 0,0001$. **B)** Análisis ROC de creatinina (AUROC): 0,492, con una mediana de creatinina de 1,38 mg/dl en pacientes sin rechazo frente a 1,57 mg/dl en pacientes con rechazo del aloinjerto; $p = 0,096$.

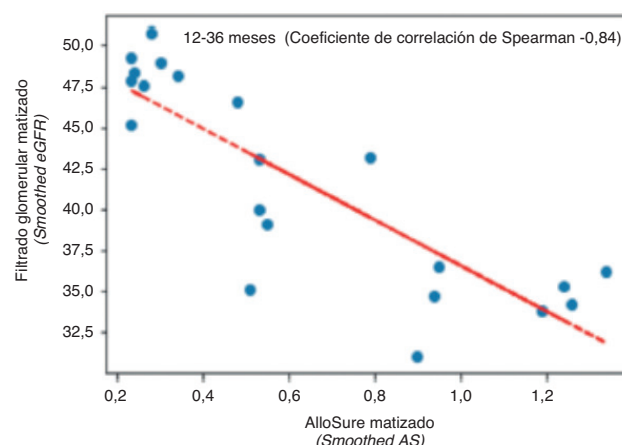


Figura 2. Tendencia de la tasa de filtrado glomerular entre el mes 12 y el mes 36 postrasplante y correlación con el valor de ddcfDNA (AS, AlloSure).

dd-cfDNA: ADN libre de células derivado del donante.

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con la presencia de DSA *de novo*

Niveles de dd-cfDNA $>0,5\%$ se asociaron con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar DSA *de novo* (*hazard ratio*: 2,71; $p < 0,001$; fig. 3).

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con lesión del injerto renal

Los niveles medios de dd-cfDNA en los pacientes con lesión renal fueron significativamente más elevados que en los pacientes sin ninguna lesión manifiesta (el 0,51 frente al 0,21%; fig. 4).

Efectos secundarios

Sin efectos secundarios.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se realizó validación en una cohorte de práctica clínica habitual del valor diagnóstico del dd-cfDNA del rechazo agudo clínico y subclínico del injerto renal. A mayor porcentaje, hubo mayor probabilidad de rechazo, con cifras superiores en presencia de ABMR. Asimismo, hubo correlación con peor función renal y con el riesgo de desarrollar DSA *de novo* a los 3 años postrasplante.

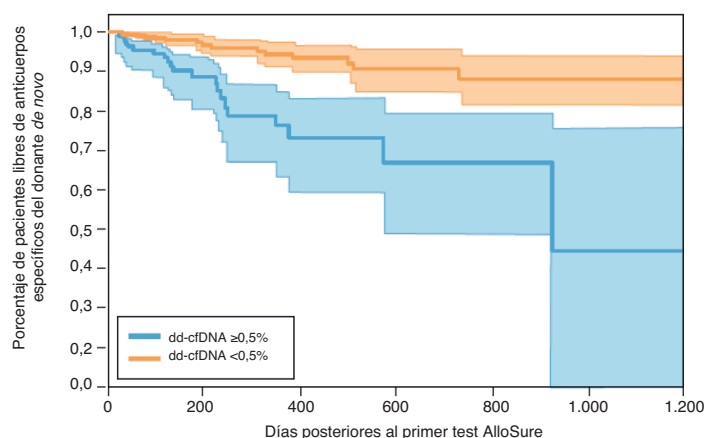


Figura 3. Evolución del porcentaje de pacientes libres de anticuerpos específicos del donante *de novo* según el valor de dd-cfDNA.

Se observaron 44 eventos en 961 pacientes, con 153 pacientes que comenzaron con niveles de ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA) $\geq 0,5\%$ en comparación con 808 pacientes con dd-cfDNA $< 0,5\%$. El análisis de grupos dicotomizados al nivel del 0,5% de dd-cfDNA mostró una *hazard ratio* de 2,71 ($p = 0,001$). No se incluyeron en el análisis los pacientes con rechazo u otros eventos que dieron lugar a censura (muerte, pérdida de seguimiento, etc.).

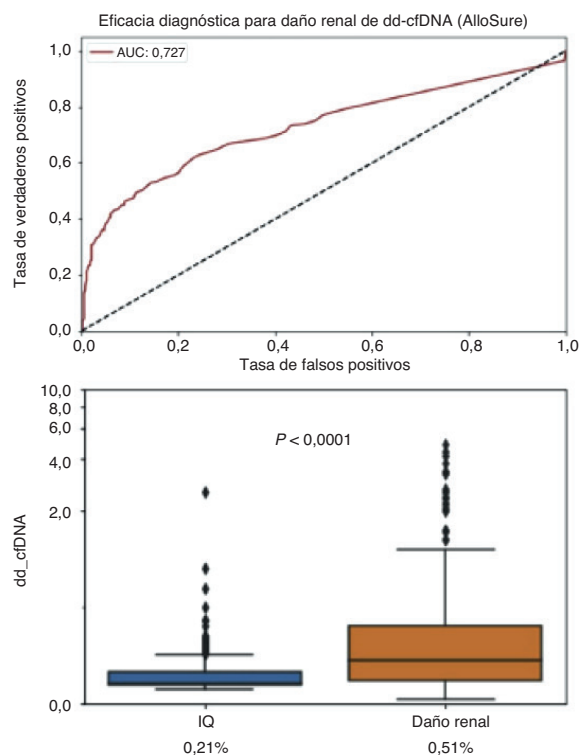


Figura 4. Diagrama de cajas que muestra la mediana de los niveles de creatinina y ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA) para 647 pacientes, de los cuales 467 pacientes desarrollaron lesión del aloinjerto y 180 pacientes estaban clínicamente estables con inmunokuiescencia (IQ).

El análisis ROC para dd-cfDNA: área bajo la curva (AUROC) 0,727, con una mediana de 0,21% observada en pacientes sin lesión y 0,51% en pacientes con lesión; $p < 0,0001$.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En este estudio se lleva a cabo la validación en una cohorte de hasta 1.092 pacientes trasplantados renales del ya conocido valor diagnóstico del dd-cfDNA como biomarcador de rechazo agudo. Cabe destacar la elevada n (en los estudios publicados previamente los pacientes analizados habían sido menos) y la inclusión de 7 centros trasplantadores diferentes.

Previamente se había establecido el umbral de sospecha de rechazo en el 1%¹ y este estudio propone disminuir esta cifra hasta el 0,5%. Además, confirma su valor pronóstico ya descrito previamente por Stites et al.² y su valor en conjunto con la presencia de DSA ya evaluado por Jordan et al.³. Para finalizar, también pone en evidencia su elevación en daño del injerto renal diferente al inmunológico.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El dd-cfDNA se afianza como una herramienta diagnóstica y pronóstica útil en la vigilancia de los pacientes trasplantados renales.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Biomarcadores

Tema: Trasplante renal

Tipo de artículo: Artículo original

Palabras clave: Biomarcador. Trasplante renal. Rechazo. Rechazo agudo. Pronóstico. Monitorización

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO de RECOMENDACIÓN: Fuerte

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

La Dra. Elena Cuadrado-Payán declara que no tiene conflictos de interés. El Dr. David Cucchiari declara que no ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo y que ha recibido aportaciones de CareDx en concepto de subvención de viaje y honorarios para el ponente, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al.; Circulating Donor-Derived Cell-Free DNA in Blood for Diagnosing Active Rejection in Kidney Transplant Recipients (DART) Study Investigators. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2221-32
2. Stites E, Kumar D, Olaitan O, Swanson SJ, Leca N, Weir M, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *Am J Transplant.* 2020;20:2491-8.
3. Jordan SC, Bunnapradist S, Bromberg JS, Langone AJ, Hiller D, Yee JP, et al. Donor-derived Cell-free DNA Identifies Antibody-mediated Rejection in Donor Specific Antibody Positive Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Direct.* 2018;4:e379. doi: 10.1097/TXD.0000000000000821.