

# Presencia de anticuerpos antifosfolípido de tipo IgA anti- $\beta$ 2-glicoproteína I como predictor de trombosis del injerto después del trasplante

Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:597-607.

Análisis crítico: **Laura Cañas, Ricardo Lauzurica**

Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal y Pancreático. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

*NefroPlus* 2017;9(2):65-68

## ■ Introducción al tema

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere criterios bien establecidos tanto clínicos como de laboratorio.

### ■ Criterios clínicos

Trombosis (arterial, venosa, pequeños vasos) y abortos espontáneos con pérdida fetal, y diagnosticados por técnicas de imagen o por histopatología.

### ■ Criterios de laboratorio

Presencia de al menos uno de los siguientes anticuerpos (Ac) antifosfolípidos: anticoagulante lúpico; Ac de tipo inmunoglobulina (Ig) G o IgM anticardiolipina o anti- $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\alpha\beta$ 2GP1). No se admite el isotipo IgA, aunque en la última reunión de consenso (Galveston, 2010) se recomendó el test para IgA en caso de que otros isotipos fuesen negativos.

## ■ Antecedentes

Los autores del trabajo que se revisa<sup>1</sup>, un grupo multidisciplinar del Hospital 12 de Octubre (Madrid), llevan años trabajando con el tema y destacando la importancia de este isotipo, la IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 y su importancia en el enfermo renal crónico en hemodiálisis y en el devenir precoz del trasplante, y, sobre todo, su relación con eventos trombóticos. El artículo que se revisa es "casi" el final de esta línea de trabajo.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

Es un estudio histórico de cohortes, que incluye todos los trasplantes renales (TR) sucesivos (rechazados para el estudio todos los dobles trasplantes) realizados en el mismo hospital (12 de Octubre) en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011. Seguimiento de 2 años. En el suero pretrasplante se valoró la presencia o ausencia de Ac de tipo IgA- $\alpha\beta$ 2GP1.

## ■ Pacientes



De un total de 1.531 TR aislados realizados consecutivamente de enero de 2000 a diciembre de 2011, se exclu-

yeron 138 pacientes: 128 por no disponer de muestra de suero pre-TR (1 a 15 días), 4 por test de hipercoagulabilidad positivo pre-TR y 6 por no disponer de datos clínicos completos. Al final se recogieron datos completos demográficos, clínicos y analíticos de 1.375 pacientes.

El tratamiento inmunosupresor se basó fundamentalmente en tacrolimus, micofenolato mofetilo y corticoides, con o sin inducción.

En el momento del TR, 54 pacientes estaban en tratamiento anticoagulante con warfarina, 205 con aspirina, 35 con clopidogrel y 11 con warfarina y un antiagregante plaquetario. Todos estos pacientes recibieron su anticoagulación pos-TR.

## ■ Objetivos del estudio

### ■ Objetivo principal

Valorar la influencia de IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 en la trombosis temprana (< 6 meses) del trasplante en todos los pacientes y analizados en 3 periodos diferentes, dado que, en los 12 años, la tipología del donante y receptor ha variado de forma notable.

### ■ Objetivo secundario

Investigar los acontecimientos clínicos tardíos (7 a 24 meses) en pacientes con o sin IgA- $\alpha\beta$ 2GP1.

## ■ Variables

### ■ Variables principales analizadas

Pérdida del injerto, causas de pérdida del injerto, supervivencia del injerto, todo ello en los 6 primeros meses y también en los 3 periodos del trasplante.

### ■ Variables secundarias analizadas

Supervivencia del injerto y del paciente a los 2 años y causas de pérdida del injerto y de muerte; diferencias en los 3 periodos.

## ■ Periodos del estudio

El estudio tuvo 3 periodos:

- 2000-2003, con receptores de bajo riesgo y donantes en muerte encefálica.

- 2004-2007, con TR de donante vivo y donantes en asistolia.
- 2008-2011, con donantes de edades avanzadas-muy avanzadas, receptores de alta complejidad y programa muy activo de donantes en asistolia.

### ■ Definiciones

Todos los eventos trombóticos fueron definidos siguiendo estrictamente el consenso internacional, diagnosticados clínicamente y confirmados por técnicas de imagen o estudios histopatológicos: trombosis venosa, trombosis arterial, tromboembolia pulmonar, trombosis del trasplante, accidente vascular cerebral isquémico agudo o transitorio.

Los pacientes con historia de episodios de trombosis antes del TR fueron estudiados por hematología y los casos con hipercoagulabilidad se excluyeron del estudio.

En el caso de trombosis del injerto, se consideró solo a los pacientes con eventos trombóticos y sin rechazo agudo, así como complicaciones relacionadas con la cirugía. Los casos dudosos se excluyeron de este diagnóstico.

### ■ Laboratorio

Se determinó la existencia de IgA-a $\beta$ 2GP1 en el suero pre-TR utilizado para el *crossmatch* o en muestras existentes hasta 15 días antes del TR.

Se determinaron también otros Ac antifosfolípidos (anticardiolipina isotipos IgG, IgM e IgA, así como a $\beta$ 2GP1 de tipo IgG e IgM) en una única muestra, en 584 pacientes.

### ■ Estadística

- Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar o fracción absoluta y porcentaje. Test de Pearson o de Fisher para asociación entre variables cualitativas.
- Comparaciones con test de Student.
- Pérdida del injerto y supervivencia del paciente con método de Kaplan-Meier.
- Pérdida del injerto y riesgo de mortalidad por análisis multivariante con el modelo de regresión de Cox.
- Análisis multivariante de eventos que solo aparecen en las primeras semanas del trasplante (trombosis del injerto y función renal retrasada del injerto) con un modelo de regresión logística.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

- Del total de los 1.375 pacientes estudiados, 401 (29,2%) fueron positivos para IgA-a $\beta$ 2GP1 (grupo 1) y 974 fueron negativos (grupo 2).  
Comparando ambos grupos en cuanto a características clínicas, el grupo 1 fue de mayor edad, tenía una mayor isquemia fría y presentaba más sucesos trombóticos pre-TR.
- Analizando el período temprano (< 6 meses) post-TR: durante este período, la pérdida del injerto fue mayor en el grupo 1 (el 18 frente al 7,2%;  $p < 0,001$ ). Y con referencia a las causas de pérdida del TR, la trombosis fue superior en el grupo 1 (el 12,2 frente al 2,6%;  $p < 0,001$ ).  
En el análisis multivariante (tabla 1), en el que se incluyeron todos los factores de riesgo asociados a pérdida precoz del injerto producto del análisis univariante, la presencia de IgA-a $\beta$ 2GP1 fue causa independiente de riesgo de pérdida del injerto y de pérdida del TR por trombosis (tabla 1). También lo fue de función renal retrasada del injerto (intervalo de confianza, 1.497-2.503;  $p < 0,001$ ). Otros factores como la edad, la diabetes mellitus, etc., también lo fueron (tabla 1).  
La trombosis fue la causa más importante de pérdida del trasplante en los 3 períodos analizados.
- Período “tardío”. No hubo diferencias clínicas significativas entre ambos grupos (1 y 2) en la supervivencia, tanto del paciente como del injerto, en el período 7 a 24 meses pos-TR analizado.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El artículo sometido a revisión no es fruto de un trabajo aislado o inicial; es un artículo que continúa una línea de trabajo iniciada por este grupo con la publicación en *Kidney International* en 2012 (mereció además un editorial), sobre la importancia de los Ac de tipo IgA-a $\beta$ 2GP1 como factor de riesgo de mortalidad en un grupo de pacientes en hemodiálisis<sup>2,3</sup>. A este trabajo le siguieron varios más sobre el mismo tema, pero en pacientes trasplantados, y el riesgo de fracaso temprano del trasplante<sup>4</sup>.

Dos puntos que destacar de trabajos previos y que permiten también centrar más el tema: *a*) la prevalencia de este isotipo estudiado es mucho más alta en la población en diálisis que en la población normal (el 30 frente al 1,5%), y *b*) estos Ac no desaparecen con el tiempo.

Precisamente, en el trabajo que precede al actual que se revisa y publicado en el *Journal of the American Society of Nephrology* en 2015<sup>4</sup>, en el análisis multivariante se reconocía a los IgA-a $\beta$ 2GP1 como factor de riesgo independiente de pérdida precoz (< 6 me-

**Tabla 1. Análisis multivariante en el período temprano postrasplante (< 6 meses)**

Factores	Univariante			Multivariante		
	HR	IC del 95%	p	HR	IC del 95%	p
<b>Pérdida injerto</b>						
IgA-aβ2GP1+	2,631	1,896-3,650	< 0,001	2,284	1,639-3,183	< 0,001
Edad	1,036	1,023-1,048	< 0,001	1,024	1,010-1,038	< 0,001
TIF	1,055	1,025-1,087	< 0,001	1,027	0,996-1,058	0,095
DM2	1,991	1,387-2,856	< 0,001	1,493	1,026-2,173	0,037
<b>Pérdida injerto por trombosis</b>	<b>OR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>p</b>
IgA-aβ2GP1+	5,284	3,215-8,686	< 0,001	5,047	3,048-8,357	< 0,001
Edad	1,021	1,005-1,038	0,011	1,007	0,989-1,025	0,440
DM2	2,079	1,237-3,494	0,006	1,847	1,056-3,233	0,032
<b>Mortalidad global</b>	<b>HR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>p</b>
IgA-aβ2GP1+	2,171	1,322-3,566	0,002	1,618	0,983-2,663	0,060
Edad	1,094	1,068-1,121	< 0,001	1,089	1,062-1,117	< 0,001
DM2	3,027	1,820-5,033	< 0,001	1,562	0,931-2,621	0,093

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IgA-aβ2GP1+: inmunoglobulina A anti-β2-glicoproteína I positiva; OR: *odds ratio*; TIF: tiempo de isquemia fría.

ses) del injerto. El número reducido de TR y, por tanto, de trombosis del injerto para analizar, no permitía hacer un análisis estadístico, aunque los resultados apuntaban a este hecho.

El trabajo que revisamos sigue la continuidad de los previos, pero con un mayor número de pacientes y un tiempo de seguimiento mayor y en diferentes años, hechos que proveen a este artículo de una potencia estadística mucho más alta: 1.513 TR realizados en el Hospital 12 de Octubre en el período de enero de 2000 a diciembre de 2012. Excluidos 138 pacientes, fundamentalmente por no disponer de muestras pretrasplante, al final se analizaron 1.375 TR. Dos grupos de pacientes: aquellos con IgA-aβ2GP1 pre-TR (29,2%; 401 pacientes) y los que no tenían estos Ac (70,8%; 974 pacientes). Tres períodos analizados, 2000-2003; 2004-2007, y 2008-2011. Estos períodos se justifican por el tipo de donantes y también el de receptores, que tan diferentes son en estos 3 períodos.

Metodológicamente creemos que el trabajo tiene un muy buen diseño, con un gran número de pacientes reclutados sin limitaciones y siguiendo la práctica clínica habitual, y que además se apoya en toda la experiencia previa acumulada.

Y el resumen de las conclusiones que hacen referencia a la importancia de los IgA-aβ2GP1 pre-TR creemos que también es muy claro: este tipo de Ac son un factor de riesgo independiente de pérdida temprana del injerto y de trombosis de este (6 meses post-TR). También lo son de función renal retrasada del injerto.

Los autores, como es lógico, apuntan también a limitaciones del estudio: para los revisores quizás la más importante es que el estudio de hipercoagulabilidad pre-TR sea único y no más exhaustivo. La sola determinación de Ac en una muestra se sostiene por los estudios previos del grupo en que demuestran que estos Ac no desaparecen con el tiempo.

Creemos que son conclusiones con trascendencia clínica y que podrán añadirse en un futuro muy próximo a los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido, ya que hasta ahora solo los Ac de clase IgG e IgM se admiten (Reunion de Sidney, Australia 2004; alguna precisión en la reunión de Galveston en 2010 ya mencionada). En nuestra unidad de trasplante y precisamente basado en esta experiencia, se está valorando el realizarlos de manera rutinaria al incluir en lista de trasplante.

El tema pendiente y que queda por investigar en un futuro es si a los pacientes portadores de estos Ac es necesario anticoagularlos prepos-TR, para así evitar futuras trombosis.

## ■ COMENTARIO FINAL

Una vez realizado el análisis crítico de este trabajo y en una revisión posterior de la literatura, hemos encontrado un artículo del mismo grupo y publicado poco tiempo después, que añade información muy importante a esta misma línea de trabajo. Por este motivo se hace necesaria esta precisión y comentario final. Probablemente, la revisión crítica de este trabajo sería muy parecida.

Sigue la misma metodología y con la misma cohorte de pacientes. En este caso establecen 3 grupos de pacientes: grupo 1, positivos para IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 y complejos inmunes  $\beta$ 2-GP1 (n = 125); grupo 2, solo positivos para IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 (n = 240), y grupo control, pacientes negativos para IgA- $\alpha\beta$ 2GP1. Los autoanticuerpos y los complejos inmunes IgA $\beta$ 2GP1 se cuantificaron inmediatamente antes de la cirugía del trasplante y fueron seguidos durante 6 meses.

En el grupo 1, el 46,4% de los pacientes tuvo algún tipo de trombosis frente al 10,4% en el grupo 2 ( $p < 0,001$ ) y el 8,6% en el grupo 3 ( $p < 0,001$ ). La incidencia de trombosis del injerto fue significativamente mayor en el grupo 1 (31,2%) frente al grupo 2 (3,3%;  $p < 0,001$ ) y el grupo control (2,6%;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante, solo los complejos inmunes IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 fueron variable independiente predictora de cualquier tipo de trombosis y, sobre todo, de trombosis del TR.

En resumen, los pacientes positivos para IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 solo tienen riesgo de trombosis si además tienen complejos inmunes IgA positivos. Esta sí que sería ya probablemente la parte final de esta línea de investigación. Ahora queda por dilucidar la necesidad de anticoagular (pensamos que sí que es necesario) a este grupo concreto de pacientes. Probablemente será necesario también añadir estos complejos inmunes a los análisis de laboratorio que confirmen el diagnóstico de síndrome antifosfolípido<sup>5</sup>.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante renal

**Tema:** Trombosis precoz del injerto renal

**Tipo de artículo:** Diagnóstico y prevención

**Palabras clave:** Trasplante renal. Trombosis. Síndrome antifosfolípido. Anticuerpos antifosfolípido

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

El nivel y el grado de recomendación se ven muy fortalecidos por el artículo que se describe en el apartado "Comentario final".

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti- $\beta$ -2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:597-607.
2. Serrano A, García F, Serrano M, Ramírez E, Alfaro FJ, Lora D, et al. IgA antibodies against  $\beta$ 2 glycoprotein I in hemodialysis patients are an independent risk factor for mortality. *Kidney Int*. 2012;81:1239-44.
3. Patel RK, Arya R. Does IgA antibody against  $\beta$ 2 glycoprotein I increase cardiovascular risk in hemodialysis patients? *Kidney Int* 2012;81:1164-6.
4. Morales JM, Martínez-Flores JA, Serrano M, Castro MJ, Alfaro FJ, García F, et al. Association of early kidney allograft failure with preformed IgA antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I. *J Am Soc Nephrol*, 2015;26:735-45.
5. Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, García F, Cabrera O, Pleguezuelo D, et al.  $\beta$ 2-Glycoprotein I/IgA Immune Complexes. A Marker to Predict Thrombosis After Renal Transplantation in Patients With Antiphospholipid Antibodies. *Circulation*. 2017;135:1922-34.