



PROYECTO
PROMETEO²

TRASPLANTE RENAL COMPLEJO

Organizado por:



Con la colaboración de:





Grupo 1 Trasplante cruzado y Programas de priorización para hipersensibilizados (PATHI).

.....
Coordinador: **Dra. Sheila Cabello.**

Grupo 2 Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible.

.....
Coordinador: **Dr. David Ramos.**

Grupo 3 Trasplante con desensibilización HLA.

.....
Coordinador: **Dr. Carlos Arias.**

Coordinadores

Dr. Alex Gutiérrez Dalmáu

Unidad de Trasplante Renal Servicio de Nefrología Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Dr. Francesc Moreso

Jefe Clínico de Trasplante Renal Servicio de Nefrología Hospital Univ. Vall d'Hebrón, Barcelona.



GRUPO 1

TRASPLANTE CRUZADO Y PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN PARA HIPERSENSIBILIZADOS (PATHI).

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 1

| TRASPLANTE CRUZADO.

Portavoz: Dra. Sheila Cabello

- Antonio Franco Esteve.
- Constantino Fernández Rivera.
- Ángel Alonso Melgar.
- Yolanda Calzada Baños.
- Thaïs López Alba.
- Marina González de Rivera Utrera.
- Emilio Rodrigo Calabia.
- Asunción Sancho Calabuig.
- Teresa García Álvarez.

| PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN PARA HIPERSENSIBILIZADOS (PATHI).

- Marta Artamendi Larrañaga.
- Román Hernández Gallego.
- Inmaculada Lorenzo González.
- Pilar Pascual Núñez.
- Miguel Ángel Muñoz Cepeda.
- Mercedes Navarro.
- M^a José Izquierdo Ortiz.
- Pedro Ortega.

Organizado por:

Con la colaboración de:

ÍNDICE

- 1 **Introducción.**
- 2 **Cómo medimos la sensibilización.**
- 3 **Situación actual del paciente hipersensibilizado.**
- 4 **Sistemas/métodos de asignación.**
- 5 **Programas activos de priorización para pacientes hipersensibilizados.**
- 6 **Resultados de los programas de priorización.**
- 7 **Experiencias de trasplante en pacientes HS y terapias de desensibilización.**
- 8 **Experiencias de trasplante en pacientes HS con DSA.**
- 9 **Conclusiones/Recomendaciones.**

PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN PARA PACIENTES HIPERSENSIBILIZADOS (PATHI)

INTRODUCCIÓN

- La sensibilización a los antígenos del sistema leucocitario humano (HLA) es una barrera importante para el trasplante (1).
- La sensibilización se produce cuando el receptor se expone a antígenos HLA extraños (2).
- Esta situación conduce a una menor accesibilidad al trasplante (3,4).
 - » Baja tasa de trasplante anual en este grupo de pacientes (EEUU <13%, Europa <15%).
 - » Tiempo prolongado en lista de espera (LE) (correlación directa con nivel de PRAc).
 - » Mayor mortalidad en LE.
 - » Peores resultados.
 - » Peor calidad de vida.
- Los pacientes hipersensibilizados (HS) deben tener prioridad en esquemas de asignación.
 - » A día de hoy representan >20% de las LE (5).

CÓMO MEDIR LA SENSIBILIZACIÓN (I)

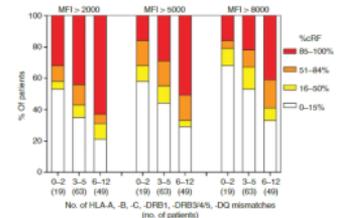
- La aparición de anticuerpos anti-HLA es, en la mayoría de los casos, consecuencia de transfusiones sanguíneas (o de derivados), embarazos (o abortos) o de trasplantes previos fracasados (6).
- La contribución de los distintos fenómenos depende de las series publicadas (7,8).
 - » El trasplante produce más y mayor intensidad de anticuerpos circulantes.
 - » Peor supervivencia en injerto sensibilizado procedentes de trasplantes previos.
- Cómo minimizar el impacto (9,10):
 - » Procurar la mejor compatibilidad HLA en primer trasplante para disminuir probabilidad de desarrollar anticuerpos DSA en próximos trasplantes; especial atención a los jóvenes.
 - » Asegurar adherencia al tratamiento inmunosupresor.
 - » Evitar las transfusiones sanguíneas.

Table 2. Prevalence of PRA Positivity Rates and Anti-HLA Class I and II Antibodies: Comparison by Different Sensitization Events

	Control (n = 269)	Transfusion (n = 127)	P Value ^a	Pregnancy (n = 81)	P Value ^b	Transplantation (n = 52)	P Value ^c
PRA max >5%	4 (1.5%)	4 (3.1%)	.275	9 (11.1%)	<.001	32 (61.5%)	<.001
HLA I +	27 (10%)	24 (18.9%)	.014	31 (38.3%)	<.001	39 (75.0%)	<.001
HLA II +	14 (5.2%)	14 (11.0%)	.035	32 (39.5%)	<.001	37 (71.2%)	<.001

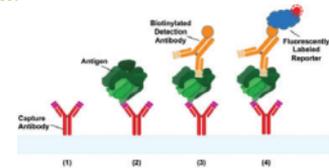
^aComparison of previous transfusion and control groups.

^bComparison of previous pregnancy and control groups.

^cComparison of previous transplantation and control groups.


CÓMO MEDIR LA SENSIBILIZACIÓN (II)

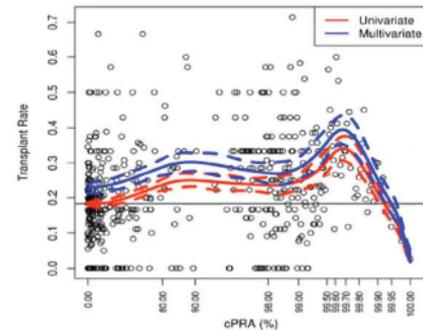
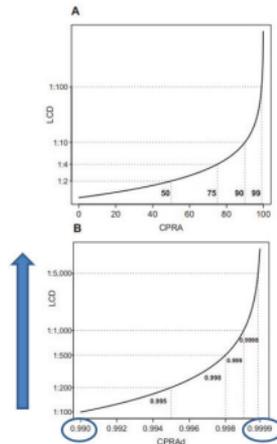
- Se basa en métodos virtuales (vPRA, cPRA, cRF) (11).
- Medir los AcantiHLA por técnicas de fase sólida de inmunoensayo (Luminex) (11).
 - » Tipificar HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/4/5 y DQB1 y DPB1 (intentar tener el tipaje de los donantes por alta resolución).
- La definición clásica del paciente hipersensibilizado se realiza con PRAc >85% (11,12).
- PRAc es el método que utilizamos en nuestro medio (11,12):
 - » Basado en un pool definido de donantes (11).
 - » Cada zona define en base a qué pool lo calcula (Eurotransplant (EUTR), United Network for Organ Sharing (UNOS), Canadian Transplant Registry (CTR)) (12,13).
 - › Distintas frecuencias alélicas en distintos grupos de población.
 - » En España; calculadora PATHI en base a los donantes que se han ido ofertando a lo largo de los años (validada y comparada con otras calculadoras). No tiene en cuenta los DP (11).
- Monitorizar los anticuerpos antiHLA cada 3 meses mientras el paciente permanezca en LE(13).
 - » Entre 2 y 4 semanas tras un evento sensibilizador.



CÓMO MEDIR LA SENSIBILIZACIÓN (III)

- La probabilidad de trasplante difiere mucho entre un PRAc 99.5 y uno de 99.9% (14).
- Anotar el PRAc con los máximos decimales posibles (14,15).
 - » Mejor aproximación de los cruces necesarios para obtener un donante compatible.
- Información más real de la posibilidad de acceso al trasplante.

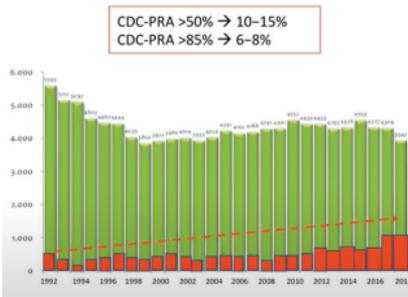
cPRA, %	Theoretical number of match runs to have a 95% chance of finding an acceptable donor
10	2
20	2
30	3
40	4
50	5
60	6
70	9
80	14
85	19
90	29
95	59
99	300
99.5	600
99.9	3000
99.99	30,000
99.999	300,000



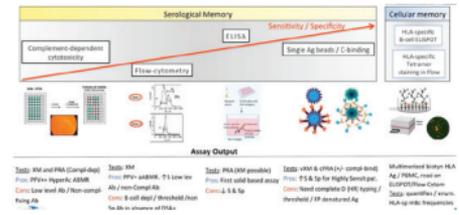
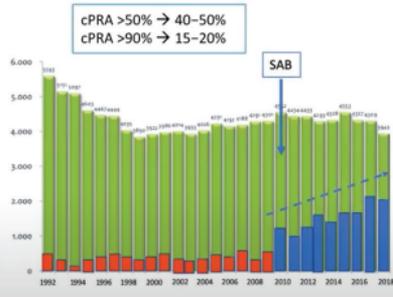
SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PACIENTES HS

- Aumento progresivo del número de pacientes HS en las LE (16,17).
- Conocer y comprender la historia inmunológica (18,19,20).

Sensitised patients on the WL (CDC-PRA)



Sensitised patients on the WL (cPRA-SAB)



- El aumento coincide con el inicio de las técnicas más sensibles y específicas basadas en Luminex (SAB), extendidas a la mayoría de centros que realizan trasplante de órgano sólido (16,17,19).

INTENTAR MEJORAR EL ACCESO AL TRASPLANTE DE ESTE SUBGRUPO DE PACIENTES

- **Programas locales.**
 - » Prioridad lista de espera de centro (escasa probabilidad).
 - » Tasa de trasplante inferior al 5%.
- **Dentro de programas autonómicos (basados en vXM).**
 - » Prioridad dentro de la comunidad.
 - » Tasa de trasplante anual de <15%.
 - › Andalucía.
 - › Catalunya (HIPERCAT).
- **Programas nacionales (basados en vXM).**
 - » Prioridad nacional.
 - › PATHI (PRAC>98%). Tasa de trasplante anual de 12% (primer año 24.9%).
- **Programas internacionales.**
 - » Aumentar el pool de donantes para aumentar tasa de trasplante.

SISTEMAS/MÉTODOS DE ASIGNACIÓN

- **AM: Acceptable mismatch Program. Usado en zona Eurotransplant (1989) (21).**
 - » Basado en la combinación de tipaje HLA y antígenos frente a los que el receptor no ha desarrollado anticuerpos (PRA>85%).
 - › 2 años en TRS (varía en función del país, inequidad).
 - › Compatibilidad ABO.
 - › Verificación SAB (único laboratorio central).
 - › HLA matchmaker para epitopes de clase I.
 - › MMC (precisa de compatibilidad de 2DR o 1DR+1B).
- **Antígenos prohibidos (unacceptable antigen). Usado en la gran mayoría de países (España, EUA, Canadá) (22).**
 - » Permanecer mínimo 1 año en TRS.
 - » Cada país decide el límite de PRAc (siempre >95%).
 - » Dos mediciones de los anticuerpos HLA A; B; Cw; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1 separadas por un plazo mínimo de tres meses (Luminex).
 - » Los resultados deben actualizarse anualmente y siempre que se dé un acontecimiento sensibilizador.

PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN Y SITUACIÓN DE LOS PAÍSES DE PACIENTES HS

- **USA (UNOS-KAS) 2004.**
 - » cPRA \geq 98% → 10-15%
- **España (PATHI) 2015.**
 - » cPRA \geq 98% → 13,6%
- **Francia.**
 - » cPRA $>$ 85% → 25%
- **Canadá (Octubre 2013).**
 - » cPRA $>$ 95% → 17-20%
- **UK (National Health Service Blood & Transplant).**
 - » cRF \geq 85% → 26-28%
 - » Prioridad absoluta a los “long waiters” ($>$ 7 años)
- **EuroTX 1989.**
 - » cPRA \geq 85% → 18-20% ($>$ 98% un 4-5%)
- **Países escandinavos (STAMP).**
 - » cPRA 80% → ???
- **Corea.**
 - » cPRA $>$ 98% → 17%

Hart et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. Miriam.
Manook et al. Lancet 2017 statistics. eurotransplant.org (2019).
Informe PATHI. ONT 2018.

RESULTADOS PROGRAMA PATHI (PROGRAMA DE ACCESO AL TRASPLANTE EN PACIENTE HIPERINMUNIZADO) (I)

- Programa iniciado en Junio 2015.
- Basado en prueba cruzada virtual (vXM) (luminex).
 - » Selección basada en grupo sanguíneo (GS), ausencia de especificidades prohibidas, diferencia de edad.
 - » Es importante aportar la mayor información posible de antígenos HLA del donante (DRB3-5, DQA1, DPB1, DPA1).
- PRA calculado $\geq 98\%$ en dos determinaciones de anticuerpos (por técnicas de antígeno aislado) tanto clase I como clase II, separadas un plazo de al menos 3 meses.
 - » Mínimo de 1 año en TRS, excepto el fallo de donante vivo (1 año desde el trasplante).
 - » La medida de anticuerpos debe ser actualizada **anualmente** o tras cada evento sensibilizador.
 - » Se utilizan donantes hasta 70 años en ME y, desde 2019, hasta 65 años para donantes en asistolia controlada (AC).

https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/12/PROTOCOLO-PATHI_actualizacion2023-ECT.pdf

RESULTADOS PROGRAMA PATHI (PROGRAMA DE ACCESO AL TRASPLANTE EN PACIENTE HIPERINMUNIZADO) (II) (25)

- Esquema de priorización.
 - » En base a GS, diferencia de edad, tiempo en diálisis, localización entre centro D/R.
 - › Prioriza PRAc 100% (2018/2019).
 - › Retirar especificidades prohibidas que se consideren oportunas en pacientes PRAc 100% si 2 años sin cruce (2019/2020).
 - › Iniciar desensibilización (sin retirar filtro de PRA).
- Tasa de trasplante anual global del 12%.
 - » En pacientes con cPRA 100% los primeros años el 10% y actual del 5%.
- Tasa de mortalidad en LE de 7-9%.

https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/12/PROTOCOLO-PATHI_actualizacion2023-ECT.pdf

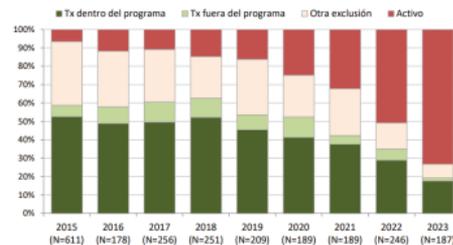
RESULTADOS PROGRAMA PATHI (PROGRAMA DE ACCESO AL TRASPLANTE EN PACIENTE HIPERINMUNIZADO)

- Supervivencia al año de paciente 94% y supervivencia de injerto 88,7%.
- Tasa de rechazo agudo 19% y mediado por anticuerpos 11,6%.
 - » Pérdida de injerto por RA 2,6%.
 - › Mediana de años en diálisis 6,4 años.
 - › Mediana de tiempo en LE 6 meses.
 - » Muy buenos resultados.
 - › Se trasplantan con CM por CDC negativo.
 - › La inmensa mayoría sin DSA (90%).

Entre junio de 2015 y marzo de 2018 se han realizado 295 trasplantes; cumplimentado el seguimiento en 258.



Evolución de la actividad de trasplante renal dentro del programa nacional de acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados (PATHI). España 2015-2023



Evolución a 31/12/2023 de los pacientes dentro del programa nacional de acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados (PATHI). España 2015-2023

RESULTADOS DE OTROS PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN A HS (AUTONÓMICOS)

	CATALUNYA (HIPERCAT+PATHI)	ANDALUCIA
Nº centros	6 centros	5 centros
Población total	7,6M	8,5M
Límite PRAC	>90% PRAC medio 96.4%	>95% El 53.5% con PRAC>98%
Tx realizados	409 (final de 2019)	213 (final de 2020)
Año de creación	2012(2015 PATHI)	2012
Tipo de donante	ME+AC AC 33.7%	ME+AC AC 18.8%
Edad media de D	60+/-11 años	50.5 +/-11.9 años
Edad media de R	57 +/- 12	49.6 +/- 13.1
Límite aceptación edad	NO	NO
Tasa de rechazo	Tasa de rechazo probado por biopsia (16,5%)	9,3% (RAMAb 5,6%) Datos de 3 centros
Supervivencia paciente/ injerto (SP/SI)	SP a los 3 años 86% SI a los 3 años 72%	SI al año 91,7% SI a 5 años 76,5%
LE actual	64 (2018)	Datos?
Tasa de utilización	NA	95%

Datos cedidos por Tino Villanego
Datos cedidos por Edoardo Melilli.

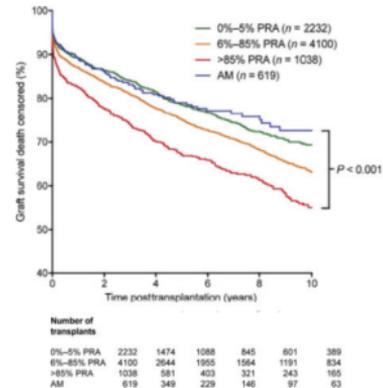
*Presentados en S.E.N. Granada 2022
(póster y comunicación oral).
Datos no publicados.

Mazuecos A, et al. Kidney.
Transplantation Results in Very Highly
Sensitized Patients Included in a Virtual
Crossmatch Program: Analysis of Kidney
Pairs. Transplant Proc. 2016.

ME: muerte encefálica
AC:asistolia controlada
NA:no aportan
SP: supervivencia del paciente,
SI: supervivencia del injerto

RESULTADOS DE PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN INTERNACIONALES (I)

- **AM** (Austria, Bélgica, Croacia, Alemania, Hungría, Luxemburgo, Holanda y Eslovenia) (26).
 - » Mejores resultados en HS que con otros métodos de asignación ($p < 0.05$) (27).
 - » Tasa de trasplante global (25 años): 56% (26,27,28)
 - › El 50% de los incluidos reciben una oferta durante los 7 primeros meses (no específica PRAc).
 - › Se trasplanta el 50% de ellos a los 20 meses.
 - » Dificultad para pacientes con tipajes HLA muy distintos de la zona (26,27,28).
 - » Sólo destinan a AM el 3,3% de los donantes cadavéricos (26,27).



RESULTADOS DE PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN INTERNACIONALES (II)

• KAS (EUA).

- » Prioridad absoluta en todos los grupos de KDPI (29).
- » DGF en 29% (tanto antes como después de KAS) (30,31).
- » Mejor KDPI y menor "missmatch" tras inicio de KAS, pero más isquemia fría (32,33).

Table 1. Baseline Characteristics of Transplant Recipients by cPRA Category

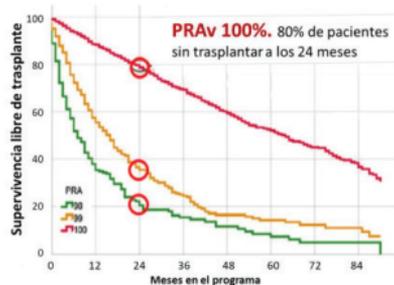
	cPRA Category					P
	0% (n = 49,409)	1%-79% (n = 19,740)	80%-89% (n = 4,661)	90%-98% (n = 5,740)	≥99% (n = 4,901)	
Age, y	56 [46-64]	55 [44-63]	51 [41-61]	50 [40-60]	49 [39-58]	<0.001
Male sex	70.0%	53.7%	35.1%	33.2%	39.5%	<0.001
Race/ethnicity						<0.001
White	40.4%	38.9%	40.8%	43.8%	40.5%	
Black	33.3%	35.9%	34.9%	32.0%	32.8%	
Hispanic	17.1%	15.7%	15.7%	16.7%	18.9%	
Other	9.3%	9.6%	8.6%	7.5%	7.8%	
Cause of ESKD						<0.001
Hypertension	26.3%	25.1%	19.7%	17.3%	15.1%	
Diabetes mellitus	30.2%	26.2%	19.0%	16.3%	13.0%	
Polycystic kidney	7.8%	7.6%	6.7%	7.0%	5.5%	
Glomerulonephritis	18.6%	20.1%	19.8%	20.4%	18.9%	
Other	17.1%	21.0%	34.8%	39.0%	47.5%	
Dialysis-dependent at Tx	90.2%	90.1%	88.5%	89.7%	92.8%	<0.001
Dialysis vintage, y ^a	3.9 [2.0-6.1]	4.2 [2.1-6.3]	3.3 [1.4-5.8]	3.3 [1.6-5.9]	4.4 [2.3-7.5]	<0.001
Previous transplant	3.8%	12.7%	37.4%	46.9%	64.3%	<0.001
KDPI score	51 [28-74]	48 [26-69]	41 [21-60]	42 [22-61]	35 [17-56]	<0.001
KDPI category						<0.001
0%-20%	18.0%	19.7%	24.8%	23.0%	30.0%	
21%-85%	69.6%	71.1%	72.8%	73.8%	67.6%	
>85%	12.5%	9.2%	2.4%	3.3%	2.5%	
Cold ischemia time, h	16 [11-22]	16 [11-22]	15 [11-21]	15 [10-21]	20 [15-24]	<0.001
DCD	19.3%	17.5%	17.1%	16.5%	12.0%	<0.001
Antibody induction						<0.001

RESULTADOS DE PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN INTERNACIONALES

	KAS (EUA)	Canadá	AM (eurotransplant)
Población	332.3 M	39.5 M	137 M
Límite PRA	>95%	>95%	>85%
Año creación	2004	2013	1989
Tipo de donante	AC + ME	AC + ME	AC + ME
Tasa de transplante	12-18%	15%	NA (global 56%)
Tx realizados PRAc>95%	>18000	854	1780
Tx realizados PRAc>98%	13665	582	NA
LE actual	>7000 (20% total LE)	380 (217 con PRAc 100%)	NA
Supervivencia injerto	NA	NA	NA
Supervivencia paciente	Al año 97% y a los 5 años 93.7%	Al año 99% y a los 5 años 92%	A los 10 años supervivencia similar a registro de pacientes no HS
Tasa de rechazo	11.7%	NA	NA
Tasa de utilización	96.5% (19% al que no ha sido enviado)	>95%	>93%

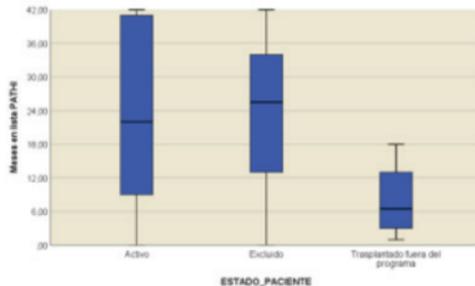
ME: muerte encefálica, AC: asistolia controlada, NA: no aportan, LE: lista espera

¿QUÉ HACER CON EL PACIENTE HIPERSENSIBILIZADO?



Supervivencia libre de trasplante en pacientes incluidos en programa PATHI en función del porcentaje de PRAc. Curvas de Kaplan Meyer, censuradas las salidas del programa por contraindicación temporal, exclusión o muerte

- Pacientes con PRAc 100% activos en 2018 y que no han recibido oferta.
- Siguen en lista de espera desde inicio programa (6/2015).



Tiempo en lista	Media (DE)	Mediana (RIC)	Min-max
Activos N=462	23 (14,8)	22 (9-41)	0-42
Excluidos N=56	22,8 (13,1)	25 (25-34)	0-42
Tx fuera de PATHI N=6	8 (6,5)	6,5 (2,5-14,2)	1-18

Datos cedidos por ONT.

¿QUÉ HACER CON EL PACIENTE HIPERSENSIBILIZADO?



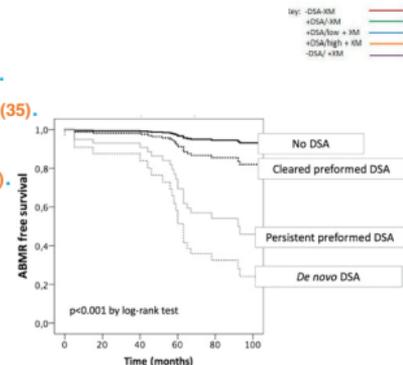
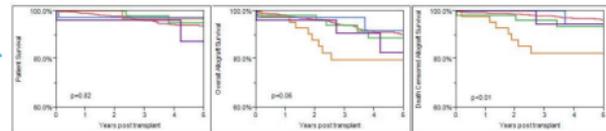
Modificado de María Valentín ONT. 2015.

HS CON DESENSIBILIZACIÓN

- Intentar llegar al trasplante sin DSA contra el donante (mejores resultados).
- Opción si no hay cruce dentro de LE.
 - » Realizar desensibilización
 - › Intentar aumentar la posibilidad de acceder al trasplante.
 - El resultado obtenido variará en función del tratamiento utilizado, de las características inmunológicas...
 - » Algoritmo.
 - › Proponerlo en los pacientes sin recibir oferta desde inicio de programa (6/2015).
 - › Pacientes con PRA_c>99% sin recibir oferta en 2 años son los que se proponen para la DS.
 - › Mejores resultados con desensibilizados comparada con seguir en LE o quedarse en diálisis.
 - › Disponer de protocolos nacionales de desensibilización.
 - Monitorización estrecha tras inicio de DS.
 - › Repetir esquemas de tratamiento.
 - › Priorizar dentro del programa.
 - Veremos los resultados en programa PATHI (actualmente sólo se requiere la notificación a la ONT para asignar mayor puntuación).

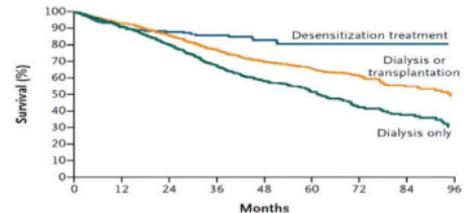
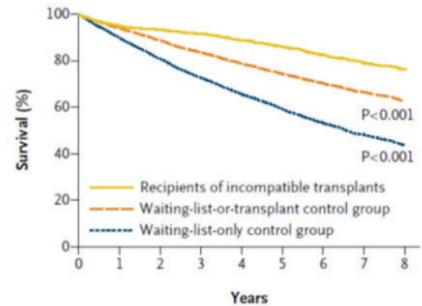
HS CON DSA (INCOMPATIBLES)

- Asumir mayor riesgo inmunológico (34).
- Aceptar DSA según centro ("expertise") (34,35).
 - » Categorizar mejor los anticuerpos.
 - » Definir el MFI aceptable por cada centro.
 - » Siempre que no fijen complemento.
 - » Intentar realizarlo con crossmatch por CDC negativo.
(tasa de supervivencia de injerto mucho menores con +XM).
- Persistencia de DSA preformados pretrasplante en el tiempo (35).
 - » Peores resultados libre de ABMR tanto 1, 3 y 5 años (36).
- Impacto DSA preformados (en pacientes desensibilizados) (37).
 - » AMR temprano 25% de los pacientes; sin tanto impacto en la supervivencia del injerto a largo plazo.



HS CON DSA (INCOMPATIBLES)

- Peores resultados si son AcantiHLA de clase I (existan o no los de clase II) (38,39).
- Mejor supervivencia los pacientes con DSA preformados que los que aparecen tras el trasplante (38,39,40).
- Mejores resultados HLAc frente a HLAi (41).
 - » En términos de supervivencia siempre será mejor el HLAi que permanecer en LE.



CONCLUSIONES/RECOMENDACIONES

- El número de pacientes hipersensibilizados está creciendo progresivamente en las listas de espera por lo que debemos priorizarlos para asignarles donantes, preferiblemente, frente a los que no tengan anticuerpos antiHLA (**GRADO DE RECOMENDACIÓN A**).
 - » Aporta mejores resultados y es más coste-efectiva.
 - » Insistir en la búsqueda de un donante vivo compatible.
- Se recomienda en pacientes con PRAc >99% disponer del mayor número de decimales posible (**GRADO DE RECOMENDACIÓN B**).
 - » Nos permitirá definir con mayor precisión la probabilidad de recibir un donante compatible.
- Se sugiere incluir en programas autonómicos a los pacientes con PRAc >90% para aumentar las posibilidades de trasplantes (**GRADO DE RECOMENDACIÓN A**).
 - » Idealmente deberían de ser por proximidad en zona geográfica.
- Considerar ofertar dentro de programa PATHI el segundo riñón si se detecta un posible cruce para el subgrupo de PRAc 100% y a los de grupo O. **OPINIÓN**.

CONCLUSIONES/RECOMENDACIONES (II)

- Plantear la desensibilización en **(GRADO DE RECOMENDACIÓN B)**:
 - » pacientes con PRAc100% que actualmente siguen en lista de PATHI sin cruce.
 - » pacientes por PRAc>99% si pasados dos años en LE no han recibido un cruce.
 - › Definir protocolos en función de situación inmunológica.
 - › Disponer de protocolos nacionales identificados.
- Tras realización de tratamientos de desensibilización las tasas de trasplante aumentan en función de los tratamientos administrados y de la sensibilidad previa del paciente.
 - » Si no se consigue el trasplante tras la desensibilización intentar el trasplante con DSA **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
 - › Con crossmatch por CDC negativo.
 - › DSAs no fijadores de complemento.
- En función de las características de los receptores podemos realizar el trasplante directamente con DSA **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
 - » Asumir mayor riesgo inmunológico para intentar acceder al trasplante.
 - » Dependerá de la situación de cada centro el asumir el riesgo.

TRASPLANTE CRUZADO

ÍNDICE

- **Introducción.**
- **Esquemas de intercambios.**
- **Países con programa activo de trasplante cruzado.**
- **Actividad de trasplante cruzado en España.**
- **Resultados de distintos programas de intercambio.**
- **Propuestas en trasplante cruzado ABO.**
- **Propuestas en trasplante cruzado sensibilizado.**
- **Conclusiones.**

INTRODUCCIÓN

- Intercambiar los donantes de distintas parejas D/R, que por incompatibilidad biológica u otro motivo (ganancia de edad, mejorar compatibilidad...) decide no realizarse directamente, para dar lugar a nuevas parejas entre las que se efectúa un trasplante indirecto.
 - » La barrera HLA es más complicada de salvar que la ABO (42).
- Se estima que alrededor de un 35% de los pacientes son incompatibles con su potencial donante vivo (42,43).
- Ofrece resultados similares en supervivencia del injerto y paciente con respecto a los trasplantes renales de donante vivo directo compatible y mejores respecto al trasplante renal de donante vivo directo HLA y ABO incompatible (42,43).
- Receptores de grupo sanguíneo O y elevado PRAc tienen un tiempo de espera y unas probabilidades de trasplantarse menores y dependerá del pool de parejas existente (42,43).

ESQUEMAS DE INTERCAMBIO TRASPLANTE CRUZADO (44)

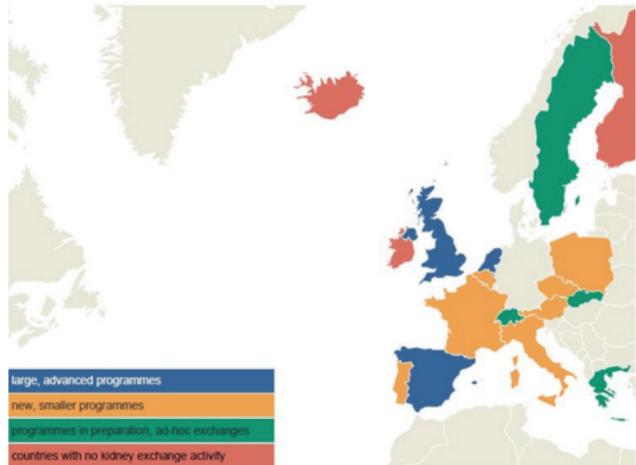
- Ciclos de 2 trasplantes.
- Ciclos de 3 trasplantes.
 - » Crear mayor número de cadenas.
- Cadena de trasplantes con donante altruista.
- Cadena de trasplante con donante puente.
- Pareja compatible (mejorar compatibilidad, edad, tamaño renal.....).
- Intercambio internacional.
- Grupo A2 para grupo O.
- ...

Table 1 Types of kidney exchange

Simultaneous anonymous 2-way kidney exchange
3-way, 4-way, <i>n</i> -way exchange ^[13]
Compatible pair ^[14,21]
Non-simultaneous kidney exchange ^[16]
Non-simultaneous extended altruistic donor and domino ^[18]
Kidney exchange + desensitization therapy ^[15]
Kidney exchange + ABO incompatible transplant ^[10]
Acceptable mismatch transplant
Use of A2 donor to O patients ^[18]
Living donor-deceased donor list exchange ^[18]
National kidney exchange ^[20]
International kidney exchange ^[17]
Global kidney exchange ^[18]

PAÍSES CON PROGRAMA ACTIVO DE TRASPLANTE CRUZADO (45)

- Corea del Sur (1991).
 - » Primer trasplante documentado como PKD (Rapaport 1986).
- Estados Unidos (2000).
 - » Cadena más larga realizada, 15 trasplantes.
- Países Bajos (2004).
- Reino Unido (2007) (NLDKSS).
- Israel (2008).
- Canadá (2009) (CBS-KPD).
- España (2009).
- Australia (2010) (AKX).
- Portugal (2010)



RED DE CENTROS ADSCRITOS AL PROGRAMA

- H. Clinic: Provincial, Barcelona.
- H. Doce de Octubre, Madrid.
- Fundación Puigvert, Barcelona.
- CHUAC.
- H. Universitario de Bellvitge, Barcelona.
- H. Universitario La Paz, Madrid.
- H. Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- H. Virgen del Rocío, Sevilla.
- H. Germans TríasPujol, Badalona.
- H. Puerta del Mar, Cádiz.
- H. St Joan de Deu, Barcelona.
- H. Carlos Haya, Málaga.
- H. La Fe de Valencia.
- H. Universitario de Canarias.
- H. del Mar.
- H. Vall d'Hebrón.
- H. Central de Asturias.
- H. Marqués de Valdecilla.
- H. Universitario de Cruces.
- H. Ramón y Cajal.
- H. Miguel Servet.
- Hospital Reina Sofía. Córdoba.
- Hospital Virgen de la Arrixaca.
- Hospital General Universitario de Alicante.
- Complejo Hospitalario de Salamanca.



25 equipos de trasplante renal y 18 laboratorios HLA

Para adscribirse se precisa una actividad mínima anual de 10 trasplantes de vivo al año y disponer de un laboratorio de inmunología acreditado por la EFI (European Foundation of Immunogenetics).

Datos ONT 2015 (mismos centros incluidos).

SELECCIÓN DE COMBINACIONES (ESPAÑA)

- Algoritmo de selección cada 4 meses (de forma automatizada).
 - » Prueba cruzada virtual.
- Grupo sanguíneo compatible.
- Ausencia de anticuerpos frente a HLA del donante.
- No hay límite de edad.
 - » Salvo en pacientes en edad pediátrica (55años)
- PRIORIZACIÓN.
 - » Grupo sanguíneo.
 - › Grupo O puntuación extra.
 - » Nivel de sensibilización (PRAC).
 - » Edad.
 - » Tiempo en diálisis.
 - » Tiempo en el programa (mínimo 1).
 - » Criterios geográficos.

282 Sólo ABOi.

336 Sólo DSA .

27 ABOi + DSA.

12 Parejas compatibles.

	Australia	Scandinavia	UK	Switzerland	Spain	Italy	Belgium	Netherlands	Portugal
Blood group of donor and recipient	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Recipient's acceptance of ABOi donor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
HLA donor typing and recipient HLA antibody Resolution	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	High	High	High and low	Low, high upon request	High and low	High	Low	High and low	Low
A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
B	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
DRBI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
DQBI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
DQA1	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No
DPBI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
DPA1	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No
DRB3/4/5	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No

ACTIVIDAD TRASPLANTE RENAL CRUZADO EN ESPAÑA

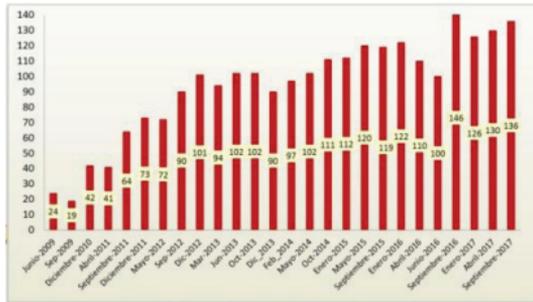


Figura 75. Número de Trasplantes renales cruzados por año. España 2009-2022.

En el 2022 se concentra toda la actividad en 7 centros a nivel estatal.
 Desde 2018 se incluyen trasplante cruzado con ciclos de trasplante internacional.
En España se ha realizado trasplante cruzado con cadenas de 2 y de 3 ciclos e inicio de cadena con donante altruista.

RESULTADOS DE DISTINTOS PROGRAMAS DE TRASPLANTE CRUZADO

País (Programa)	Etapas	Pacientes	Población (Millones)	Resultados	Rechazo	Actual en LE	HS	F cycles (meses)	Broken	ABOi
EUA (National Kidney Registry PKD)	2008-2021	722	332	SP 99,1% y SI 98,6% al año y SP 92,9% y SI 94% a los 5 años	5-10%	-	PRAC>98% el 6,9%	En activo	5,8 (vXM)	Si
EUA (Non-NKR PKD)	2008-2021	2562		SP 98,6% y SI 98,6% al año y SP 91,8% y SI 92,9% a los 5 años	5-10%	-	PRAC>98% el 2,7%		3	
Canada (Canadian Blood Services)	2008-2013	240 (25% donante altruista)	38.5	SP 99% y SI 96% al año	8% (ABM 3%)	-	PRAC>97% el 10%	4	No hay datos	No
	2009-2021	871 (en 2021 104)		-	-	-	-	-	-	-
Australia AKX (Australian paired Kidney eXchange Program)	2010-2018	105	26	SP 98% y SI 96% al año	No hay resultados	-	PRAC97% 12p	3	-	Si
	2019-2021	117		-	-	-	-	-	<5%	
UK (National Living Donor Kidney Sharing Schemes (NLDKS))	2012-2017	800	68	SI 90% a los 5 años	No hay resultados	277 pts en 2020	PRAC>95% el 17% PRAC 100% 3%	3	<3	Si
España (ONT)	2009-21/11/22	297 (6 intern)	47	-	No hay resultados	83 parejas	PRAC>75% en un 14%	4	No hay datos	Si

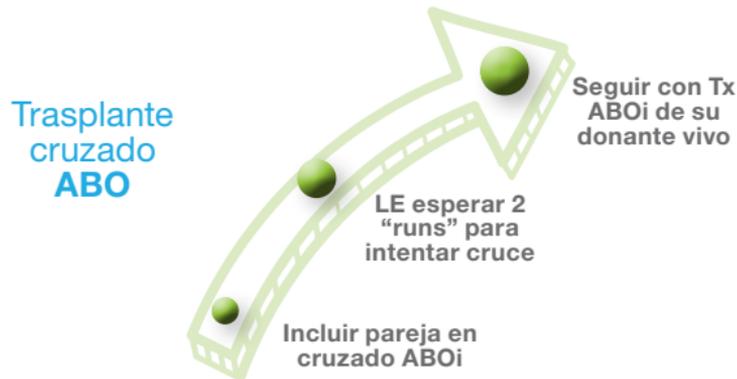
SP: supervivencia paciente

SI: supervivencia injerto

PROPUESTAS EN TRASPLANTE CRUZADO ABO ¿CUÁNDO CRUZADO Y NO ABOi?

- Siempre intentar como primera opción el ABOc (46).
- Mejores resultados en supervivencia de injerto que se mantiene hasta 5 años (46).
- Más coste-efectivo (comparado con ABOi) (46,47).
 - › Sin tratamiento adicional previo.
- Alta tasa de trasplante (46,47).
 - » En función del grupo sanguíneo.
 - » Según pool de parejas.
- En general, en todos los registros publicados, muy buenos resultados renales comparables a la donación directa de vivo (46,47).

PROPUESTAS EN TRASPLANTE CRUZADO ABO ¿CUÁNDO CRUZADO Y NO ABOi?



- Donante A, B o O para Receptor B → cruzado.
- Donante A, B para Receptor O → cruzado para aumentar pool, pero a los 2 "runs" pasar a ABOi.

PROPUESTAS EN TRASPLANTE CRUZADO HS HLA_c O HLA_i

- Baja tasa de trasplante con esta modalidad (48).
 - » En relación directa al PRA_c.
- Intentar buscar siempre un donante HLA compatible (48).
 - » Mejores resultados.
 - » No precisa tratamiento adicional.
- Dar prioridad absoluta a los pacientes HS en los cruces (48,49).
 - » Tanto a nivel nacional como internacional.
 - » Aceptar ABO_i incompatible añadido.
- Tener tipificación de HLA de alta resolución (49,50).
 - » Usar siempre vXM para evitar romper cadenas.
 - » Cada centro puede desarrollar criterios específicos para lograr cruces virtuales que permitan seleccionar de forma fiable donantes que cumplan los criterios preestablecidos cada centro.

PROPUESTAS EN TRASPLANTE CRUZADO HS HLA^c O HLAⁱ (51)

- Incluir en el programa cruzado y esperar.
 - » 2 ó 3 cruces en función del grupo sanguíneo por las probabilidades.
- En función de grupo sanguíneo de D/R pasar a estrategias de desensibilización y/o trasplantar con DSA.
 - » Se incrementa la proporción de trasplantes realizados de un 11% a un 29% (paired donation alone vs paired donation + desensitization).
 - » Buenos resultados publicados.
 - » Con DSA buenos resultados pero menor número de pacientes.

Characterization of waiting times in a simulation of kidney paired donation.

Blood type		% Matched after 1 round	
		100 pairs	
Donor	Recipient	PRA < 80	PRA ≥ 80
O	O	53%	3%
A	O	13%	1%
B	O	12%	0%
AB	O	0%	0%
O	A	54%	12%
A	A	50%	2%
B	A	70%	1%
AB	A	8%	0%
O	B	56%	7%
A	B	67%	2%
B	B	42%	1%
AB	B	6%	0%
O	AB	57%	19%
A	AB	53%	6%
B	AB	45%	2%
AB	AB	7%	0%

TRASPLANTE CRUZADO CON INTERCAMBIO INTERNACIONAL

- El programa de intercambio internacional es factible (52).
 - » En España desde 2018 se incluyen en las cadenas pacientes de fuera del territorio español coordinado e impulsado por la ONT.
 - » El primer ciclo de 2 fue realizado entre un centro de Barcelona (Fundació Puigvert) y un centro de Pisa (Italia) en julio de 2018.
- Las diferencias de idioma, de regulaciones y de práctica clínica habitual deben salvarse (45,52).
- Precisa de una coordinación, de una logística y de un seguimiento minucioso.
- Esta modalidad permitirá aumentar y mejorar las oportunidades del trasplante (52).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Incentivar la donación de vivo en nuestros programas de trasplante con todas sus variedades (ABOi y trasplante renal cruzado) **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Excelentes resultados con el trasplante cruzado por lo que se debe ofrecer a las parejas D/R en las que existe una incompatibilidad de grupo sanguíneo o una prueba cruzada positiva como primera opción **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Cada centro trasplantador debe intentar incluir más pacientes y así aumentar el pool de parejas donante/receptor **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Considerar la utilización del programa cruzado con la idea de ganar edad **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Incorporar con mayor proporción los programas de trasplante cruzado multicéntricos a nivel internacional **(GRADO DE RECOMENDACIÓN B)**.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Si el paciente no está en terapia renal sustitutiva y no tiene anticuerpos (sin DSA frente a su donante).
 - » Incluir en programa de trasplante cruzado independientemente del grupo sanguíneo **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Si el paciente está en terapia renal sustitutiva y no tiene anticuerpos (sin DSA frente a su donante) según su grupo sanguíneo deberíamos:
 - » Mantener en programa cruzado (esperar dos cruces).
 - › A para B.
 - › B para A.
 - » Incluir en programa de ABOi si la terapia de desensibilización es factible.
 - › A para O.
 - › B para O.
 - › AB para cualquier grupo.

(GRADO DE RECOMENDACIÓN A).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Considerar al paciente sensibilizado frente a su donante para un trasplante HLAc y ABOi **(GRADO DE RECOMENDACION A)**.
- El paciente HS debemos mantenerle dentro de cruzado y si tras máximo de tres cruces podemos optar.
 - » Iniciar un tratamiento de desensibilización **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
 - » Asumir mayor riesgo inmunológico, trasplantar con DSA (Si el Crossmatch por CDC es negativo y tenemos Ac que no fijan complemento) **(GRADO DE RECOMENDACIÓN B)**.
- El trasplante cruzado ofrece mejores resultados que el trasplante HLAi al no precisar tratamientos agresivos adicionales **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A)**.
- Explorar nuevos abordajes en el trasplante cruzado como la incorporación del donante cadáver para iniciar una cadena. **OPINIÓN.**

TRASPLANTE CRUZADO Y PROGRAMAS DE PRIORIZACIÓN PARA HIPERSENSIBILIZADOS (PATHI)

SECCIÓN PEDIATRÍA

INTRODUCCIÓN

- **En España hay 7 centros que realizan trasplante renal pediátrico.**
 - » Media de 72 trasplantes al año (EUA 800 trasplantes/año).
 - » Mejor opción trasplante de vivo.
 - » Mejores resultados con trasplante preventivo; en los últimos años asciende al 35% del total de trasplantes realizados.
- **Prioridad encontrar buena compatibilidad HLA (53).**
 - » Minimizar la sensibilización HLA a largo plazo (primera opción donante genéticamente emparentado).
 - › Estudio multicéntrico mundial 2010-2015 con 3627 pacientes, supervivencia de injerto a los 10 años en donantes fallecidos con 0-1 MM se compara favorablemente con los injertos de donante vivo de 4-6 MM.
 - » Alta probabilidad de retrasplante.
 - » Sin precisar alta carga de IS, controlar infecciones y malignidad.
- **Controlar diferencias de edad (54,55).**
 - » En donante vivo no hay diferencias en relación a la diferencia de edad entre D/R.
 - » En donante cadáver se ven peores resultados si la diferencia de edad supera los 50 años.

PACIENTES HIPERSENSIBILIZADOS EN PEDIATRÍA (56)

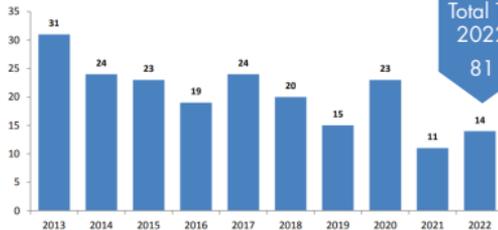
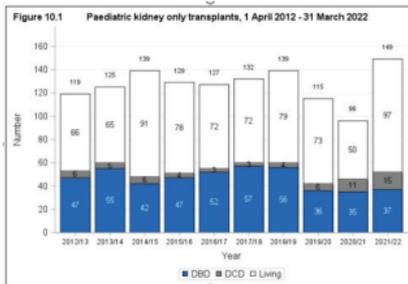
- Deben entrar en prioridad nacional en todas las regiones y países.
 - » Realizar el trasplante en periodo pre-emptive.
- Escasos pacientes hipersensibilizados en edad pediátrica en las listas de espera (LE).
- Siempre buscar donante vivo compatible; si no lo hay, realizar otras estrategias en función de la situación para evitar prolongar el tiempo en LE.
 - » ABOi, desensibilización (HLA).
 - » Desensibilización +/- programa cruzado.
 - » Inclusión simultánea en programa de donante cadáver.
- Incluir en programa de trasplante cruzado como primera opción sobretudo en enfermedades hereditarias potencialmente transmisibles .
- Registro pediátrico de trasplante cruzado en Canadá con resultados excelentes en supervivencia de injerto y de paciente.

Table 1: Demographics and baseline characteristics of patients

Case	Age at transplantor	Cause of ESKD	No. of runs in AOX	Comorbidities	Sensitizing events	Reason for AOX	Class I cPRA (%)	Class II cPRA (%)	Combined cPRA (%)
1	3 years	ARPKD	3	Liver disease, pulmonary hypoplasia, hypothyroidism	Blood transfusion	DSA	70	25	78
2	14 years	PUVs	13	GERD with fundoplication, anxiety, bilateral native nephromas	Previous Tx	DSA	99	94	99.8
3	17 years	Renal hypoplasia	1	PCOS	Previous Tx	DSA	86	88	92
4	18 years	PUVs/hypoplasia	1	Microtia	Blood transfusion	DSA	86	0	86
5	8 years	Dysplastic/renal ischemia	4	Diabetes insipidus, autism spectrum disorder	Blood transfusion	DSA, need for urgent transplant due to Hx complications	86	68	96
6	3 years	Infertile nephrotic syndrome	1	Oste eversion, poor growth, anxiety	Blood transfusion	Hesitant to core antibody	0	32	32
7	9 years	CAKU [†]	2	None	None	ABO incompatibility	0	0	0

ESKD, end-stage kidney disease; cPRA, calculated panel reactive antibody; ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; DSA, donor-specific antibody; PUV, posterior urethral valve; GERD, gastroesophageal reflux disease; Tx, transplantor; PCOS, polycystic ovarian syndrome; HDx, hemodialysis; CAKU[†], congenital anomalies of the kidney and urinary tract; VUR, vesicoureteric reflux disease.

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA



Total Tx
2022
81

Caída progresiva en los últimos años en España de la donación de vivo en población pediátrica.

Figura 58. Actividad de trasplante renal de donante vivo a receptor pediátrico (<18 años) España. 2013-2022.

www.nhs.uk
www.ONT.es (datos de registro)
www.aeped.es

REGISTRO DE TRASPLANTE POR MODALIDADES ⁽⁵⁷⁾

	PATHI	CRUZADO
Hospital La Paz	2	0
H. Virgen del Rocío	0	0
H. La Fe	1	0
H. Vall d'Hebrón	0	0
SJD Barcelona	0	1 *
H. Cruces	3	0
H. Gregorio Marañón	0	0

BIBLIOGRAFÍA

1. Crew RJ, Ratner LE. Overcoming immunologic incompatibility: transplanting the difficult to transplant patient. *Semin Dial.* 2005 Nov-Dec;18(6):474-81
2. Haller J, Wehmeier C, et al. Differential Impact of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplant Recipients With and Without Donor-specific HLA-antibodies. *Transplantation.* 2019 Sep;103(9):e273-e280.
3. Sørensen VR, Heaf J, et al. Survival Benefit in Renal Transplantation Despite High Comorbidity. *Transplantation.* 2016 Oct;100(10):2160-7
4. Lefaucheur C, Loupy A, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;21(8):1398-406.
5. Keith DS, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7;11(4):684-93
6. Lopes D, Barra T, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc.* 2015 May;47(4):894-7.
7. Resse M, Paolillo R, et al. Effect of Single Sensitization Event on Human Leukocyte Antigen Alloimmunization in Kidney Transplant Candidates: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2018 Feb;16(1):44-49.
8. Kosmoliaptsis V, Gjorgjimajkoska O, et al. Impact of donor mismatches at individual HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ loci on the development of HLA-specific antibodies in patients listed for repeat renal transplantation. *Kidney Int.* 2014 Nov;86(5):1039-48.

GRUPO 1

9. Kosmoliaptsis V, Mallon DH, et al. Alloantibody Responses After Renal Transplant Failure Can Be Better Predicted by Donor-Recipient HLA Amino Acid Sequence and Physicochemical Disparities Than Conventional HLA Matching. *Am J Transplant.* 2016 Jul;16(7):2139-47.
10. Redfield RR, Scalea JR, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1746-53.
11. Asensio E, López-Hoyos M, et al. Assessment of Spanish Panel Reactive Antibody Calculator and Potential Usefulness. *Front Immunol.* 2017 May 11;8:540.
12. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant.* 2010 Jan;10(1):26-9.
13. Viglietti D, Loupy A, et al. Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):702-715
14. Kransdorf EP, Pando MJ. Calculated panel reactive antibody with decimals: A refined metric of access to transplantation for highly sensitized candidates. *Hum Immunol.* 2017 Mar;78(3):252-256.
15. Schinstock CA, Gandhi MJ. Maintaining the Health of the Renal Allograft: Laboratory and Histologic Monitoring After Kidney Transplantation. *Clin Lab Med.* 2018 Dec;38(4):607-621.
16. ONT, Official letter diciembre 2018
17. Bestard O, Couzi L, et al. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int.* 2021 Jun;34(6):1005-1018.

GRUPO 1

18. Crespo E, Cravedi P, et al. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- γ enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):201-213.
19. Lúcia M, Luque S, et al. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015 Oct;88(4):874-87.
20. Luque S, Lúcia M, et al. A multicolour HLA-specific B-cell FluoroSpot assay to functionally track circulating HLA-specific memory B cells. *J Immunol Methods.* 2018 Nov;462:23-33.
21. Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation.* 2004 Jul 27;78(2):190-3
22. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2020 Jan;20 Suppl s1:20-130.
23. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet.* 2017 Feb 18;389(10070):727-734.
24. Informe PATHI.ONT 2021. WWW.ONT.ES
25. Valentin MO, Ruiz JC, et al at working group PATHI. Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain, Based on Virtual Crossmatch: Initial Results. *Transplant Proc.* 2016 Nov;48(9):2871-2875.
Diapositiva 19

26. Heidt S, Haasnoot GW, et al. Highly Sensitized Patients Are Well Served by Receiving a Compatible Organ Offer Based on Acceptable Mismatches. *Front Immunol.* 2021 Jun 25;12:687254.
27. Heidt S, Witvliet MD, et al. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. *Transpl Immunol.* 2015 Oct;33(2):51-28.
28. <http://www.eurotransplant.org/>
29. Sethi S, Najjar R, et al. Allocation of the Highest Quality Kidneys and Transplant Outcomes Under the New Kidney Allocation System. *Am J Kidney Dis.* 2019 May;73(5):605-614.
30. Stewart DE, Kucheryavaya AY, et al. Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *Am J Transplant.* 2016 Jun;16(6):1834-47.
31. Gebel HM, Kasiske BL, et al. Allocating Deceased Donor Kidneys to Candidates with High Panel-Reactive Antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):505-11.
32. Paramesh AS, Neidlinger N, et al. OPO Strategies to Prevent Unintended Use of Kidneys Exported for High PRA (>98% cPRA) Recipients. *Am J Transplant.* 2017 Aug;17(8):2139-2143.
33. <https://professionaleducation.blood.ca/en/organs-and-tissues/programs/highly-sensitized-patient-hsp-progra>
34. Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Mar;27(3):1231-8
35. Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, et al. Impact of persistent and cleared preformed HLA DSA on kidney transplant outcomes. *Hum Immunol.* 2018 Jun;79(6):424-431.

GRUPO 1

36. Bentall A, Cornell LD, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant*. 2013 Jan;13(1):76-85.
Quitar la referencia de Reindl-Schwaighofer y la de Montgomery *NEJM* 2011
37. Schinstock CA, Gandhi M, et al. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2429-2439.
38. Orandi BJ, Luo X, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):940-50.
39. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, et al; iGeneTRAI_N consortium. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):910-917.
40. Steers NJ, Li Y, et al. Genomic Mismatch at LIMS1 Locus and Kidney Allograft Rejection. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1918-1928.
41. Montgomery RA, Lonze BE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28;365(4):318-26.
Quitar la referencia de Basu et al *transplantation* 2019
42. Frutos MÁ, Crespo M, et al. Recommendations for living donor kidney transplantation. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022 Dec;42 Suppl 2:5-132.
43. Guirado L. El donante incompatible en trasplante renal de donante vivo [Incompatible living donors in kidney transplantation]. *Nefrologia*. 2010;30 Suppl 2:94-

GRUPO 1

44. Kute VB, Prasad N, et al. Kidney exchange transplantation current status, an update and future perspectives. *World J Transplant.* 2018 Jun 28;8(3):52-60.
45. Biró P, Haase-Kromwijk B, et al; ENCKEP COST Action. Building Kidney Exchange Programmes in Europe- An Overview of Exchange Practice and Activities. *Transplantation.* 2019 Jul;103(7):1514-1522.
46. Flechner SM, Thomas AG, et al. The first 9 years of kidney paired donation through the National Kidney Registry: Characteristics of donors and recipients compared with National Live Donor Transplant Registries. *Am J Transplant.* 2018 Nov;18(11):2730-2738.
47. Cole EH, Nickerson P, et al. The Canadian kidney paired donation program: a national program to increase living donor transplantation. *Transplantation.* 2015 May;99(5):985-90
48. Blumberg JM, Gritsch HA, et al. Kidney paired donation in the presence of donor-specific antibodies. *Kidney Int.* 2013 Nov;84(5):1009-16.
49. Cowan N, Gritsch HA, et al. Broken Chains and Reneging: A Review of 1748 Kidney Paired Donation Transplants. *Am J Transplant.* 2017 Sep;17(9):2451-2457
50. Allen RDM, Pleass HCC, et al. Challenges of kidney paired donation transplants involving multiple donor and recipient surgeons across Australia. *ANZ J Surg.* 2018 Mar;88(3):167-171.
51. Schinstock C, Dean PG, Cosio FG, et al. Desensitization in the era of kidney paired donation: the Mayo Foundation 3-site experience. *Clin Transpl.* 2013:235-9.

52. Valentín MO, García M, et al. International Cooperation for Kidney Exchange Success. *Transplantation*. 2019 Jun;103(6):e180-e181.
45· Biró P, Haase-Kromwijk B, et al; ENCKEP COST Action. Building Kidney Exchange Programmes in Europe- An Overview of Exchange Practice and Activities. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1514-1522.
53. Nayak AB, Ettenger RB, et al. Optimizing HLA matching in a highly sensitized pediatric patient using ABO-incompatible and paired exchange kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2015 May;30(5):855-8.
54. Chesnaye NC, van Stralen KJ, et al. The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Nov 1;32(11):1949-1956.
55. Kim JK, Lorenzo AJ, et al. A comparison of post-transplant renal function in pre-emptive and post-dialysis pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2019 May;23(3):e13377.
Diapositiva 48
56. Sypek MP, Alexander SI, et al. Optimizing Outcomes in Pediatric Renal Transplantation Through the Australian Paired Kidney Exchange Program. *Am J Transplant*. 2017 Feb;17(2):534-541.
Diapositiva 50
57. Calzada Y, Revuelta I, Codina E, et al. Overcoming limits: First ABO incompatible living donor paired kidney transplant in an hypersensitized pediatric recipient in Spain. *Pediatr Transplant*. 2022 Dec;26(8):e14359.



GRUPO 2

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE

Organizado por:



Con la colaboración de:



| TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE

Portavoz: Dr. David Ramos

- Leónidas Cruzado Vega
- Ernesto Fernández Tagarro
- Ángela García Rojas
- M^a Pilar Fraile Gómez
- Cristina Galeano
- Pilar Galindo Sacristán
- Nuria Garra
- Santiago Lorente Viñas
- Elena González
- Paloma Martín Moreno
- Leonardo Calle García
- Marina Muñoz López
- Rosa Sánchez Hernández
- Nuria Serra Cabañas
- M^a Luisa Suárez Fernández
- Anna Manonelles Montero
- M^a Isabel Sáez Calero
- Natalia Polanco Fernández

Organizado por:



Con la colaboración de:



INTRODUCCIÓN

El trasplante renal de donante vivo ABO incompatible es un procedimiento consolidado y es la mejor opción de tratamiento para algunos pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

En España se realizan más de 30 trasplantes de este tipo anualmente, lo que supone aproximadamente un 10% de la actividad de trasplante renal de donante vivo.

Para realizar este tipo de trasplantes con éxito es necesario un tratamiento de acondicionamiento para reducir las isoaglutininas circulantes por debajo de un nivel determinado.

Hay diferencias entre los distintos protocolos de tratamiento de acondicionamiento y algunas controversias en algunos aspectos de este tipo de trasplante, que son el objeto de esta revisión.

ÍNDICE

1 Justificación / Resultados:

- ¿Es necesario el trasplante renal de donante vivo ABO incompatible?.
- ¿La supervivencia del paciente es comparable a la del trasplante renal de donante vivo ABO compatible?.
- ¿La supervivencia del injerto es también comparable?.
- ¿La incidencia de rechazo está aumentada?.
- ¿Hay más complicaciones infecciosas y neoplásicas respecto al trasplante compatible?.
- ¿Hay mayor riesgo de hemorragia respecto al trasplante compatible?.
- ¿Hay mayor riesgo de linfocitos respecto al trasplante compatible?.
- ¿Es un tratamiento coste/efectivo comparado con otras opciones?.
- ¿Tiene cabida el trasplante ABO incompatible con donante cadáver en algún caso?

2 Isoaglutininas

- ¿Cuál es el mejor método para determinar las isoaglutininas?.
- ¿Cuál es la mejor forma de interpretar las isoaglutininas?.
- ¿Hay que tomar en consideración las IgG, las IgM o ambas?.
- ¿Es necesario medirlas frente a los hematíes del donante?.
- ¿El grupo sanguíneo A2 en el donante supone un riesgo diferente frente al A1?.
- ¿Hay un título límite superior que limite la desensibilización y el trasplante?.
- ¿Los resultados post-trasplante dependen del título basal de isoaglutininas?.
- ¿Cuál es el título límite adecuado para proceder con el trasplante con seguridad?

ÍNDICE

3 Acondicionamiento pre-trasplante

- ¿Cuál es el mejor método para reducir las isoaglutininas?.
- ¿Es necesario reducir las isoaglutininas cuando los títulos basales están por debajo del objetivo de seguridad?.
- ¿Es necesario el rituximab? ¿Cuál es la dosis adecuada?.
- ¿Son necesarias las inmunoglobulinas intravenosas?

4 Inmunosupresión Seguimiento post-trasplante

- ¿La inmunosupresión adecuada difiere de la de los trasplantes compatibles?.
- ¿Cuál es el periodo de riesgo y de vigilancia estrecha de los títulos de isoaglutininas?.
- ¿Las técnicas para eliminar isoaglutininas se han de usar de forma programada o en función del cambio en los títulos?.
- ¿Los títulos de isoaglutininas post-trasplante sirven para predecir la probabilidad de rechazo?.
- ¿Son recomendables las biopsias de protocolo?.
- ¿Cuál es el significado de la positividad de C4d en las biopsias en ausencia de otras alteraciones?.
- ¿Existe un fenómeno de acomodación en este tipo de trasplantes?

Justificación / Resultados I

1. ¿Es necesario el trasplante renal de donante vivo ABO incompatible?.
2. ¿La supervivencia del paciente es comparable a la del trasplante renal de donante vivo ABO compatible?.
3. ¿La supervivencia del injerto es también comparable?.
4. ¿La incidencia de rechazo está aumentada?.

¿ES NECESARIO EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE?

GRUPO 2

¿ES NECESARIO EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE?

- El comparador adecuado para evaluar los resultados del trasplante renal de donante vivo ABO incompatible es el mismo tipo de paciente que espera hasta conseguir un trasplante de donante vivo ABO compatible en el programa de trasplante cruzado, o espera hasta conseguir un trasplante de donante cadáver ABO compatible.

OPINIÓN.

- La probabilidad de incompatibilidad ABO frente a potenciales donantes vivos de un receptor es aproximadamente un 30% (1,2).
- La supervivencia del paciente y del injerto es mejor en el trasplante de donante vivo ABO incompatible que permanecer en lista de espera de donante cadáver y recibir eventualmente un trasplante compatible (1,3). Por lo tanto, el trasplante de donante vivo ABO incompatible es necesario.

(GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE).

EVIDENCIA BAJA.

- Respecto al trasplante de donante vivo cruzado, la ventaja del trasplante de donante vivo ABO incompatible dependerá del tiempo que transcurra hasta encontrar un donante compatible.

OPINIÓN.

¿ES NECESARIO EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE? ⁽³⁾

- Massie Am J Kidney Dis 2020.
 - » Observacional, retrospectivo, de cohortes, multicéntrico. Datos **SRTR. Ajustado**.
 - » **808 ABOi vs. 2423 pacientes en lista de espera por primera vez, emparejados (1:3) (continuaban el lista de espera, recibían trasplante de donante cadáver o trasplante de donante vivo ABOc).**
 - » **La mortalidad en el grupo control se contabiliza con independencia de si se trasplantan.**
 - › **Mortalidad para ABOi HR 0,67 (IC 95% 0,53-0,84).**
 - » **HR como variable dependiente de tiempo:**
 - › Primeros 30 días aHR 2,72 (IC 95% 1,05-7,06).
 - › Día 31-180 aHR 0,93 (IC 95% 0,47-1,84).
 - › **Día 181-año 2 aHR 0,29 (IC 95% 0,17-0,50).**
 - › **Más de 2 años aHR 0,76 (IC 95% 0,61-0,94).**
 - » **Controles:**
 - › **Tiempo medio hasta el trasplante 4,2 años.**

¿ES NECESARIO EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE? ⁽¹⁾

- De Weerd Transplant Int 2021.
 - » **Registro nacional holandés.**
 - » **296 ABOi.**
 - » **Comparados con 1184 donante cadáver (índice de propensión; edad, sexo, grupo, PRA).**
 - » **HR ABOi frente a donante cadáver (supervivencia paciente) HR 0,69 (95%CI 0,49-0,96) (supervivencia injerto muerte censurada) HR 0,77 (0,54-1,11).**

¿ES NECESARIO EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE? (1)

- Circunstancias a favor del trasplante renal ABO incompatible de donante vivo frente a otras opciones:
 - » No disponer de trasplante ABO compatible de donante vivo.
 - » Receptor grupo O.
 - » Títulos de isoaglutininas basales bajos.
 - » Identidad HLA entre donante y receptor.
 - » Preferencia de los pacientes.

¿LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE ES COMPARABLE A LA DEL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO COMPATIBLE?

¿LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE ES COMPARABLE A LA DEL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO COMPATIBLE?

- En los metaanálisis de estudios retrospectivos y en los estudios de registro, la supervivencia del paciente tras el trasplante de donante vivo ABO incompatible parece ser algo menor que tras el trasplante de donante vivo ABO compatible. La diferencia se observa sobre todo en los primeros años post-trasplante, y a largo plazo parece que desaparece (4,5,6,7).

EVIDENCIA BAJA.

- Estos hallazgos no se confirman en todos los estudios. Algunos de ellos no detectan diferencias en la supervivencia del paciente (1,8).

EVIDENCIA BAJA.

¿LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE ES COMPARABLE A LA DEL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO COMPATIBLE?

- La gran mayoría de estudios monocéntricos, con menor número de pacientes pero con pautas de tratamiento mejor definidas y más uniformes, no detectan diferencias en la supervivencia del paciente (9,10,11,12,13,14).

EVIDENCIA BAJA.

- Globalmente estos datos apoyan la realización de trasplantes de donante vivo ABO incompatibles.

(GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE).

EVIDENCIA BAJA.

¿LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE ES COMPARABLE A LA DEL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO COMPATIBLE?

Supervivencia del paciente.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Metaanálisis y estudios de registro.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Clin J Am Soc Nephrol 2018 (4)	1346 ABOi 4943 ABOc	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 1 año.	RR supervivencia paciente a un año 0,99 (IC 95% 0,98-1).	BAJA
Scurr Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 1,3,5, más de 8 años	OR mortalidad: 1 año 2,17 (IC 95% 1,63-2,90) 3 años 1,89 (IC 95% 1,46-2,45) 5 años 1,47 (IC 95% 1,08-2,00) Más de 8 años 1,18 (IC 95% 0,92-4,51)	BAJA
Opelz Transplantation 2015 (8)	1420 ABOi 1420 ABOc emparejados 27845 ABOc totales	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. CTS. No ajustado	ABOi ABOc emparejados ABOc totales	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 3 AÑOS	95,6%+/-0,6% vs. 96,3%+/-0,6% vs. 96,1%+/-0,1% (ns)	BAJA
Mustian J Am Coll Surg 2018 (6)	930 ABOi 89713 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. SRTR. Ajustado	ABOi ABOc	MORTALIDAD A 3 AÑOS	HR 1,51 (IC 95% 1,15-1,99).	BAJA
Ko Transplant Int 2017 (7)	248 ABOi 1541 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado	ABOi ABOc	MUERTES POR 100 PACIENTES/AÑOS	1,28 (IC 95% 0,47- 2,79) vs. 0,32 (IC 95% 0,16- 0,57)	BAJA
de Weerd Transpl Int. 2021 (1)	296 ABOi 1184 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado (Índice de propensión) (edad, sexo, grupo, PRA)	ABOi ABOc	PROBABILIDAD MUERTE	HR 1,28 (IC 95% 0,90-1,81)	BAJA

¿LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE ES COMPARABLE A LA DEL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO COMPATIBLE?

Supervivencia del paciente.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Estudios monocéntricos.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
Toki Am J Transplant 2016 (9)	144 ABOi 333 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. Ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 9 AÑOS	HR 0,52 (IC 95% 0,11-2,49)	BAJA
Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 5 AÑOS	99% vs. 91% (p=0,007).	BAJA
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 5 AÑOS	96% vs 93% (NS)	BAJA
Lawrence Transplantation 2011 (12)	51 ABOi 331 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 3 AÑOS	94,7% vs 97,9% (NS)	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE A 3 AÑOS	95,9% vs 98,5%(NS)	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SUPERVIVENCIA PACIENTE	98% vs. 98% (ns)	BAJA

¿LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO ES TAMBIÉN COMPARABLE?

¿LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO ES TAMBIÉN COMPARABLE?

- La supervivencia del injerto tras el trasplante de donante vivo ABO incompatible parece ser algo inferior al trasplante de donante vivo ABO compatible. Esto se detecta en la mayoría de los metaanálisis de estudios observacionales y en los registros multicéntricos (4,5,15,1).

- **EVIDENCIA BAJA.**

- La reducción de la supervivencia del injerto parece detectarse en las fases iniciales del trasplante. Posteriormente, parece ser similar a la del trasplante ABO compatible (4,5,15).

- **EVIDENCIA BAJA.**

- En algunos estudios de registro no se detectan diferencias en la supervivencia del injerto entre ambos tipos de trasplante (7,8).

- **EVIDENCIA BAJA.**

¿LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO ES TAMBIÉN COMPARABLE?

- La gran mayoría de estudios monocéntricos, con menor número de pacientes pero con pautas de tratamiento mejor definidas y más uniformes, no detectan diferencias en la supervivencia del injerto (9,10,11,12,13,14).
- **EVIDENCIA BAJA.**
- Globalmente estos datos apoyan la realización de trasplantes de donante vivo ABO incompatibles. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE).**
EVIDENCIA BAJA.

¿LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO ES TAMBIÉN COMPARABLE?

Supervivencia del injerto. Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.
Metaanálisis y estudios de registro.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN		MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Clin J Am Soc Nephrol 2018 (4)	1346 ABOi 4943 ABOc	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO (MUERTE NO CENSURADA) A 1 año, A 3 años, entre 1 y 3 años.	RR 1 año 0,97 (IC 95% 0,96-0,98). Supervivencia a 3 años 92% vs.94%, p=0,04. Supervivencia entre el año 1 y 3 97% en ambos grupos (ns).	BAJA
Scurt Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO (MUERTE CENSURADA) A 1,3,5, más de 8 años	OR pérdida de injerto: 1 año 2,52 (IC 95% 1,80-3,54) 3 años 1,59 (IC 95% 1,15-2,18) 5 años 1,31 (IC 95% 0,96-1,79) Más de 8 años 1,07 (IC 95% 0,64-1,80)	BAJA
Montgomery Transplantation 2012 (15)	738 ABOi 3679 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. SRTR. No ajustado	ABOi	ABOc	PÉRDIDAS DE INJERTO (MUERTE CENSURADA)	Total: 1,42 (IC 95% 1,14-1,78). En los primeros 14 días post-trasplante: 2,34(IC 95% 1,43-3,84). Después de los primeros 14 días: 1,28 (IC 95% 0,99-1,54).	BAJA
de Weerd Transpl Int. 2021 (1)	296 ABOi 1184 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado (índice de propensión)(edad, sexo, grupo, PRA)	ABOi	ABOc	PROBABILIDAD FALLO INJERTO MUERTE CENSURADA	HR 2,63 (IC 95% 1,72-4,01)	BAJA
Ko Transplant Int 2017 (7)	248 ABOi 1541 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado	ABOi	ABOc	PÉRDIDAS DE INJERTO (MUERTE CENSURADA) POR 100 PACIENTES/AÑOS	0,64 (IC 95% 0,13-0,87) vs. 0,52 (IC 95 0,30-0,82)	BAJA
Opelz Transplantation 2015 (8)	1420 ABOi 1420 ABOc emparejados 27845 ABOc totales	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. CTS. NO ajustado	ABOi	ABOc emparejados ABOc totales	SUPERVIVENCIA INJERTO (MUERTE CENSURADA) A 3 AÑOS	93,4%+/-0,8% vs. 93,2%+/-0,8% vs. 92,5%+/-0,2% (ns).	BAJA

¿LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO ES TAMBIÉN COMPARABLE?

Supervivencia del injerto.
Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.
Estudios monocéntricos.

AUTOR	Nº PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN		MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
Toki Am J Transplant 2016 (9)	144 ABOi 333 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. Ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO A 9 AÑOS	HR 1,38 (IC 95% 0,59-3,22)	BAJA
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO A 5 AÑOS	93% vs 92% (NS)	BAJA
Lawrence Transplantation 2011 (12)	51 ABOi 331 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO A 3 AÑOS	90,9% vs 90,3% (NS)	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO MUERTE CENSURADA A 3 AÑOS	98,6% vs. 98,7% (ns).	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO MUERTE CENSURADA	100% vs. 93% (ns)	BAJA
Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	SUPERVIVENCIA INJERTO MUERTE CENSURADA A 5 AÑOS	97% vs. 94% (ns).	BAJA

¿LA INCIDENCIA DE RECHAZO ESTÁ AUMENTADA?

¿LA INCIDENCIA DE RECHAZO ESTÁ AUMENTADA?

- El trasplante de donante vivo ABO incompatible se asocia a una mayor tasa de rechazo agudo, total y mediado por anticuerpos, comparado con el trasplante de donante vivo ABO compatible. Esta diferencia se detecta en los metaanálisis de estudios observacionales y en los estudios de registro de mejor calidad (4,5,6,1).

EVIDENCIA BAJA.

- En los estudios monocéntricos, al igual que sucede con la supervivencia del paciente y del injerto, no se detectan estas diferencias (11,16,13,10,14).

EVIDENCIA BAJA.

¿LA INCIDENCIA DE RECHAZO ESTÁ AUMENTADA?

Rechazo agudo.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Metaanálisis y estudios de registro.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Clin J Am Soc Nephrol 2018 (4)	1346 ABOi 4943 ABOc	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	RECHAZO AGUDO TOTAL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS	Rechazo agudo total: RR 1,39 (IC 95% 1,19-1,61). AMR: RR 3,86 (IC 95% 2,05-7,29).	BAJA
Scurt Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	RECHAZO AGUDO TOTAL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS	OR rechazo total 1,08 (IC 95% 0,81-1,44) OR AMR 3,06 (IC 95% 1,97-4,75)	BAJA
Opelz Transplantation 2015 (8)	1420 ABOi 1420 ABOc emparejados	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. CTS. NO ajustado	ABOi ABOc emparejados	RECHAZO TOTAL TRATADO	16,3% vs. 17,8% (ns).	BAJA
Mustian J Am Coll Surg 2018 (6)	930 ABOi 89713 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. SRTR. Ajustado	ABOi ABOc	RECHAZO AGUDO (TOTAL)	RR 1,76 (IC 95 1,54-2,01).	BAJA
Ko Transplant Int 2017 (7)	248 ABOi 1541 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado	ABOi ABOc	RECHAZO AGUDO (TOTAL)	12,1% vs. 10,4% (NS).	BAJA
de Weerd Transpl Int. 2021 (1)	296 ABOi 1184 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado (índice de propensión)(edad, sexo, grupo, PRA)	ABOi ABOc	RECHAZO AGUDO (TOTAL)	29% versus 19% p<0,001	BAJA

¿LA INCIDENCIA DE RECHAZO ESTÁ AUMENTADA?

Rechazo agudo.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Estudios monocéntricos.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN		MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	RECHAZO AGUDO CELULAR RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS	AMR 8% vs 8% ns. TCMR 16% vs. 13% ns.	BAJA
Barnett Transplant Int 2014 (16)	62 ABOi 167 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	RECHAZO AGUDO CELULAR RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS	AMR 4,8% vs 1,2% ns. TCMR 27,4% vs. 29,3% ns.	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	RECHAZO AGUDO CELULAR RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS	AMR 2,7% vs. 3,5% (2 casos en ABOi). TCMR 13,7% vs. 17,9%, ns.	BAJA
Zschieidrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	RECHAZO AGUDO (TOTAL) RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS	Rechazo agudo total 27% vs. 27% (ns). AMR 10% vs. 8% (ns).	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	RECHAZO AGUDO CELULAR RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS	TCMR 23% vs. 23% (ns). AMR 5% vs. 5% (ns).	BAJA

Justificación / Resultados II

1. ¿Hay más complicaciones infecciosas y neoplásicas respecto al trasplante compatible?.
2. ¿Hay mayor riesgo de hemorragia respecto al trasplante compatible?.
3. ¿Hay mayor riesgo de linfocitos respecto al trasplante compatible?.

¿HAY MÁS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NEOPLÁSICAS RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

¿HAY MÁS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NEOPLÁSICAS RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

- El trasplante de donante vivo ABO incompatible se asocia a mayor incidencia muerte por causas infecciosas e infecciones graves respecto al trasplante de donante vivo ABO compatible. Esto se observa en los metaanálisis de estudios observacionales y en la mayoría de los estudios de registro (4,5,8,17).

EVIDENCIA BAJA.

- De nuevo en los estudios monocéntricos no se detectan diferencias en la incidencia de infecciones entre los dos tipos de trasplante (9,11,13,10,14). (Toki Am J Transplant 2016) (Langhorst Transplant Proc 2021) (Shin Transplant Proc 2015) (Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016) (Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010).

EVIDENCIA BAJA.

¿HAY MÁS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NEOPLÁSICAS RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

Incidencia de infecciones.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Metaanálisis y estudios de registro.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Clin J Am Soc Nephrol 2018 (4)	1346 ABOi 4943 ABOc	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	MUERTES POR SEPSIS, INFECCIONES GRAVES NO VÍRICAS, CMV, BK.	Muerte por sepsis: 49% vs. 13%, p=0,02. Infecciones severas no víricas: RR 1,44 (IC 95% 1,13-1,82). CMV: RR 1,20 (IC 95% 1,04-1,37). Viremia BK: RR 1,70 (IC 95% 1,14-2,56).	BAJA
Scurt Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes	ABOi ABOc	INFECCIONES	Sepsis OR 2,14 (IC 95% 1,37-3,33). Infecciones urinarias OR 0,91 (IC 95% 0,60-1,37). Citomegalovirus OR 1,27 (IC 95% 0,94-1,72). BK OR 1,59 (IC 95% 0,99-2,56). Pneumocistis OR 2,59 (IC 95% 0,99-2,56).	BAJA
Opelz Transplantation 2015 (8)	1420 ABOi 1420 ABOc emparejados	Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. CTS. NO ajustado	ABOi ABOc emparejados	MORTALIDAD POR INFECCIÓN EN EL PRIMER AÑO. HOSPITALIZACIONES POR INFECCIÓN EN EL PRIMER AÑO. TIPOS DE INFECCIONES QUE CAUSAN HOSPITALIZACIÓN.	1,1% vs. 0,4%. p=0,037. 17,1% vs. 19,5% (ns). Tipos de infecciones no diferentes.	BAJA
Lentine Transplantation 2014 (17)	119 ABOi 13887 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Registro (Medicare). Ajustado	ABOi (no A2) ABOc	INFECCIONES	Infecciones en los primeros 90 días del trasplante: Incidencia aumentada en ABOi de neumonía (HR 2,22; IC 95 %, 1,14-4,33), infecciones urinarias (HR, 1,56 ; IC 95 %, 1,05-2,30). Donantes A2 también riesgo aumentado de neumonía e infecciones urinarias. Riesgo de infecciones de herida quirúrgica entre el día 91 y el 365 en ABOi: HR, 3,55 (IC 95%, 1,92-6,57)	BAJA
Hirzel Transplantation 2022 (18)	118 ABOi ABOc	639 Retrospectivo. Cohortes. Multicéntrico. Ajustado	ABOi ABOc	FRECUENCIA AJUSTADA DE INFECCIONES TOTALES	1,12 (IC 95% 0,83-1,52). Distribución de diferentes patógenos y de sitio anatómico similar entre los dos grupos.	BAJA

¿HAY MÁS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NEOPLÁSICAS RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

Incidencia de infecciones.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Estudios monocéntricos.

AUTOR	Nº PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	INFECCIONES CON HOSPITALIZACIÓN	46% vs. 44% ns. (no grandes diferencias por subtipos)	BAJA
Toki Am J Transplant 2016 (9)	144 ABOi 333 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. Ajustado	ABOi ABOc	INFECCIONES VÍRICAS, PNEUMOCISTIS, SEPSIS, FÚNGICAS	No diferencias significativas.	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	INFECCIONES	Infecciones totales similares (21,9 vs. 30,8; ns). Infecciones víricas similares. Menos urinarias (4% vs. 16,2%; p=0,007)	BAJA
Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	INFECCIONES CON HOSPITALIZACIÓN	Hospitalización por infección significativa 38% vs. 35% (ns).	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	INFECCIONES CON HOSPITALIZACIÓN. ENFERMEDAD POR CMV. NEFROPATIA POR VIRUS BK. PNEUMOCISTIS.	Infecciones que requieren hospitalización 23% vs. 30% (ns). CMV (enfermedad) 8% vs. 7% (ns). BK (nefropatía) 8% vs.2% (ns). Pneumocistis un caso en ABOi.	BAJA

¿HAY MÁS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NEOPLÁSICAS RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

- Hay muy pocos estudios que analicen la incidencia de neoplasias en el trasplante de donante vivo ABO incompatible comparado con el trasplante de donante vivo ABO compatible. No muestran diferencias entre los dos tipos (8,19,14).

EVIDENCIA BAJA.

¿HAY MAYOR RIESGO DE HEMORRAGIA RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

¿HAY MAYOR RIESGO DE HEMORRAGIA RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

- El trasplante de donante vivo ABO incompatible se asocia a mayor riesgo de sangrado que el trasplante ABO compatible.
- Esto se detecta tanto en los metaanálisis de estudios observacionales y estudios de registro como en la mayoría de los estudios monocéntricos (4,5,17,20,11,10,14).

EVIDENCIA BAJA.

- La diferencia se observa con todas las técnicas usadas para reducir isoaglutininas, aunque no hay ningún estudio de calidad aceptable que compare directamente entre ellas.

¿HAY MAYOR RIESGO DE HEMORRAGIA RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

Sangrado.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.

Metaanálisis y estudios de registro.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Clin J Am Soc Nephrol 2018 (4)	1346 ABOi 4943 ABOc	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes. No ajustado.	ABOi ABOc	SANGRADO	RR 1,92 (IC 95% 1,36-2,72).	BAJA
Scurr Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes	ABOi ABOc	SANGRADO	OR 1,76 (IC 95% 1,18-2,63).	BAJA
Lentine Transplantation 2014 (17)	119 ABOi 13887 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Registro (Medicare). Ajustado	ABOi (no A2) ABOc	SANGRADO	HR 1,96 (IC 95 % , 1,19-3,24).	BAJA

¿HAY MAYOR RIESGO DE HEMORRAGIA RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

Sangrado.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.
Estudios monocéntricos.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN	MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
de Weerd Transplant Int 2015 (20)	65 ABOi 130 ABOc emparejados	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SANGRADO GRAVE EN LAS PRIMERAS 48 HORAS. TRANSFUSIONES DE SANGRE EN LAS 2 PRIMERAS SEMANAS. REDUCCIÓN DE PLAQUETAS POR DEBAJO DE 100000	Sangrado grave en las primeras 48 horas 10 pacientes vs. 1 paciente. Transfusiones de sangre en las primeras 2 semanas 40% vs. 15% (p<0,0001). Plaquetas bajas 14 pacientes vs. 1 paciente	BAJA
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SANGRADO	Tendencia a mayor sangrado no significativa estadísticamente	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SANGRADO O HEMATOMA	2,3% vs. 2,7% (ns).	BAJA
Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	SANGRADO O HEMATOMA QUE PRECISA CIRUGÍA	21% vs. 13% (ns).	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi ABOc	REVISIÓN QUIRÚRGICA POR SANGRADO	25% vs. 11% (ns).	BAJA

¿HAY MAYOR RIESGO DE LINFOCELES RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

¿HAY MAYOR RIESGO DE LINFOCELES RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

- La incidencia de linfocitos es mayor en el trasplante de donante vivo ABO incompatible que en el trasplante de donante vivo ABO compatible (5,11,10,14).

EVIDENCIA BAJA.

¿HAY MAYOR RIESGO DE LINFOCELES RESPECTO AL TRASPLANTE COMPATIBLE?

Linfoceles.

Trasplante de donante vivo ABO incompatible frente a ABO compatible.
Todos los estudios.

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	COMPARACIÓN		MEDIDA	RESULTADO	CALIDAD
Scurr Lancet 2019 (5)	Población muy amplia (más de 7000 ABOi vs. cerca de 60000 ABOc, variable según el punto temporal de análisis)	Metaanálisis de estudios observacionales, de cohortes	ABOi	ABOc	LINFOCELES	OR 2,10 (IC 95% 1,41-3,12).	BAJA
Langhorst Transplant Proc. 2021 (11)	130 ABOi 160 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	LINFOCELES	35% vs 15%, P <0,0001	BAJA
Shin Transplant Proc. 2015 (13)	73 ABOi 396 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	LINFOCELES	4,3% vs. 2,7% (ns)	BAJA
Zschiedrich Nephrol Dial Transplant 2016 (10)	97 ABOi 106 ABOc	Retrospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	LINFOCELES	33% vs. 15% (p=0,003).	BAJA
Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010 (14)	40 ABOi 41 ABOc	Prospectivo. Cohortes. Monocéntrico. No ajustado	ABOi	ABOc	REVISIÓN QUIRÚRGICA POR LINFOCELE	28% vs. 7%, p<0,05.	BAJA

Justificación / Resultados III

1. ¿Es un tratamiento coste/efectivo comparado con otras opciones?.
2. ¿Tiene cabida el trasplante ABO incompatible con donante cadáver en algún caso?.

¿ES UN TRATAMIENTO COSTE/EFFECTIVO COMPARADO CON OTRAS OPCIONES?

¿ES UN TRATAMIENTO COSTE/EFFECTIVO COMPARADO CON OTRAS OPCIONES?

- Hay pocos estudios que analicen el coste económico que conlleva el trasplante de donante vivo ABO incompatible.
- El trasplante de donante vivo ABO incompatible supone un coste económico mayor que el trasplante de donante vivo ABO compatible, sobre todo en las fases iniciales del proceso (21,22).

EVIDENCIA BAJA.

- Comparado con la diálisis, el trasplante de donante vivo ABO incompatible es un tratamiento coste-efectivo, con un menor coste por año de vida ajustado por calidad (23).

EVIDENCIA MUY BAJA.

**¿TIENE CABIDA EL TRASPLANTE ABO INCOMPATIBLE CON DONANTE CADÁVER
EN ALGÚN CASO?**

¿TIENE CABIDA EL TRASPLANTE ABO INCOMPATIBLE CON DONANTE CADÁVER EN ALGÚN CASO?

- El trasplante ABO incompatible de donante cadáver se ha desarrollado sobre todo en Estados Unidos, con un sistema de distribución de órganos que permite asignar donantes A2 o A2B a receptores B (24).
- Los receptores deben cumplir el requisito de tener títulos basales de isoaglutininas bajos (24).
- Con estas condiciones, los resultados parecen similares que los trasplantes de donante cadáver de grupo B a receptores grupo B (24,25,26).

EVIDENCIA BAJA.

- Se aumenta la tasa de trasplantes en receptores de grupo B en aproximadamente un 10%.
- No hay datos de calidad de trasplantes de donante cadáver de grupo A2 a grupo 0, ni de grupo A1 a grupo B o O.

¿TIENE CABIDA EL TRASPLANTE ABO INCOMPATIBLE CON DONANTE CADÁVER EN ALGÚN CASO?

- El trasplante renal de donante cadáver ABO incompatible tiene cabida en casos de donantes de grupo A2 o A2B para receptores grupo B con títulos de isoaglutininas basales bajos. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE). EVIDENCIA BAJA.**
- Está por explorar la posibilidad de trasplante de donante cadáver en casos de:
 - » Donante grupo A2 o A2B a receptores de grupo 0 con títulos de isoaglutininas bajos.
 - » Donante grupo A1 o A1B a receptores de grupo B o 0 con títulos de isoaglutininas bajos.

Isoaglutininas I

1. ¿Cuál es el mejor método para determinar las isoaglutininas?.
2. ¿Cuál es la mejor forma de interpretar las isoaglutininas?.
3. ¿Hay que tomar en consideración las IgG, las IgM o ambas?.
4. ¿Es necesario medirlas frente a los hematíes del donante?.
5. ¿El grupo sanguíneo A2 en el donante supone un riesgo diferente frente al A1?.

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA DETERMINAR LAS ISOAGLUTININAS?

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA DETERMINAR LAS ISOAGLUTININAS?

- Existe gran variabilidad en los métodos para determinar las isoaglutininas entre diferentes laboratorios. También hay mucha variabilidad en los resultados, en función del centro, de la plataforma y los diluyentes utilizados (27,28,29,30 31,32,33).
- Las técnicas no están estandarizadas y los resultados son difícilmente comparables entre centros (29,30,31,32,33).
- El método prácticamente universal de determinación de isoaglutininas es el basado en las reacciones de hemaglutinación.
- Las técnicas más comunes para determinarlas son la dilución en tubo y las técnicas de aglutinación en columnas (tarjetas de gel con microcolumnas).

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA DETERMINAR LAS ISOAGLUTININAS?

- Las técnicas de tarjetas de gel el mejor método para una posible estandarización de la técnica (30,31).
(GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL).
EVIDENCIA MODERADA.
- Recientemente se ha desarrollado para la detección de isoaglutininas específicas contra los antígenos de las células endoteliales, un microarray de CD31 recombinante unido a antígenos ABO que parece ser mucho mejor predictor del rechazo mediado por anticuerpos que las determinaciones tradicionales de las isoaglutininas.
- Esta técnica promete ser un avance en la reducción de la variabilidad, en la estandarización y en una cuantificación más precisa en la determinación de las isoaglutininas (34).

¿CUÁL ES LA MEJOR FORMA DE INTERPRETAR LAS ISOAGLUTININAS?

¿CUÁL ES LA MEJOR FORMA DE INTERPRETAR LAS ISOAGLUTININAS?

- La interpretación de los test que miden las isoaglutininas es variable entre los diferentes centros (27).
- Estas diferencias tienen un impacto muy importante en la interpretación de los resultados y en las decisiones clínicas.
- Cada centro debe definir la forma de interpretar los resultados de estos test según su experiencia.

OPINIÓN.

¿HAY QUE TOMAR EN CONSIDERACIÓN LAS IGG, LAS IGM O AMBAS?

¿HAY QUE TOMAR EN CONSIDERACIÓN LAS IGG, LAS IGM O AMBAS?

- En la mayoría de estudios se tienen en cuenta tanto las isoaglutininas IgG como las IgM para tomar decisiones clínicas.
- Hay algún estudio con calidad de la evidencia baja que sugiere que se deberían considerar sólo los títulos de IgM (35).
- No hay estudios que comparen directamente las dos estrategias.
- Parece razonable tener en cuenta tanto las IgG como las IgM.

OPINIÓN.

¿ES NECESARIO MEDIRLAS FRENTE A LOS HEMATÍES DEL DONANTE?

¿ES NECESARIO MEDIRLAS FRENTE A LOS HEMATÍES DEL DONANTE?

- En los estudios en los que se reporta, hay gran variabilidad para la determinación de isoaglutininas con hematíes del donante, con hematíes de pool (kits comerciales), o con ambos en función de las características del paciente.
- El uso de hematíes del donante se basa en que hipotéticamente reflejarían mejor la reactividad del receptor en ese caso concreto.
- No hay ninguna comparación entre estos enfoques que permita hacer recomendaciones al respecto.
- Cada centro debe seleccionar entre estas opciones en función de su disponibilidad y su experiencia.
- Una vez elegido un método, se debe mantener el mismo en el seguimiento de los pacientes para que los resultados sean comparables.

OPINIÓN.

OPINIÓN.

¿EL GRUPO SANGUÍNEO A2 EN EL DONANTE SUPONE UN RIESGO DIFERENTE FRENTE AL A1?

¿EL GRUPO SANGUÍNEO A2 EN EL DONANTE SUPONE UN RIESGO DIFERENTE FRENTE AL A1?

- Parece que el grupo sanguíneo A2 respecto al A1 conlleva diferencias cuantitativas y cualitativas en la unión antígeno-anticuerpo que podrían suponer un riesgo inmunológico menor para la incompatibilidad A2.
- No se determinan habitualmente los títulos anti-A2, que son al parecer menores en general que los anti-A1, aunque es un aspecto no bien estudiado (24,36,37).
- No hay comparaciones a nivel clínico entre la incompatibilidad A1 y A2 en trasplante renal de donante vivo que permita extraer conclusiones.

Isoaglutininas II

1. ¿Hay un título límite superior que limite la desensibilización y el trasplante?.
2. ¿Los resultados post-trasplante dependen del título basal de isoaglutininas?.
3. ¿Cuál es el título límite adecuado para proceder con el trasplante con seguridad?.

¿HAY UN TÍTULO LÍMITE SUPERIOR QUE LIMITE LA DESENSIBILIZACIÓN Y EL TRASPLANTE?

¿HAY UN TÍTULO LÍMITE SUPERIOR QUE LIMITE LA DESENSIBILIZACIÓN Y EL TRASPLANTE?

- Hay pocos estudios que analicen si existe un título por encima del cual no deba intentarse la desensibilización por riesgo elevado de no conseguir el objetivo de isoaglutininas antes del trasplante (12).
- El límite superior depende en general del centro trasplantador, de la experiencia y de los métodos que se utilizan para reducir las isoaglutininas.
- No hay evidencia de calidad suficiente para recomendar un límite superior en el título de isoaglutininas que impida el trasplante de donante vivo ABO incompatible. Cada centro debe definir el suyo en función de sus circunstancias.

(GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL).

EVIDENCIA BAJA.

¿HAY UN TÍTULO LÍMITE SUPERIOR QUE LIMITE LA DESENSIBILIZACIÓN Y EL TRASPLANTE?

- Los títulos basales de isoaglutininas más elevados conllevan en general la necesidad de más intensidad del tratamiento para reducirlas, y una mayor probabilidad de fracaso de la desensibilización (38,10,12,39,40).
(GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE).
EVIDENCIA BAJA.

¿LOS RESULTADOS POST-TRASPLANTE DEPENDEN DEL TÍTULO BASAL DE ISOAGLUTININAS?

¿LOS RESULTADOS POST-TRASPLANTE DEPENDEN DEL TÍTULO BASAL DE ISOAGLUTININAS?

- Los resultados del trasplante de donante vivo ABO incompatible no parecen depender de los títulos basales de isoaglutininas (38,10).

EVIDENCIA BAJA.

¿CUÁL ES EL TÍTULO LÍMITE ADECUADO PARA PROCEDER CON EL TRASPLANTE CON SEGURIDAD?

¿CUÁL ES EL TÍTULO LÍMITE ADECUADO PARA PROCEDER CON EL TRASPLANTE CON SEGURIDAD?

- No hay ningún estudio comparativo que aborde el título de isoaglutininas máximo seguro para proceder con el trasplante de donante vivo ABO incompatible.
- El título límite se define a priori por cada centro, y la variabilidad es enorme.
- En general se consideran IgG e IgM.
- No hay evidencia de calidad para recomendar un título de isoaglutininas máximo seguro antes del trasplante de donante vivo ABO incompatible.
- La elección del título objetivo debe hacerla cada centro basándose en la metodología de la determinación y de la interpretación de los títulos, y la experiencia previa.

OPINIÓN.

- Los títulos límite más habituales en nuestro medio son 1/8, tanto de IgG como de IgM.

Acondicionamiento pre-trasplante

- El tratamiento de acondicionamiento para el trasplante de donante vivo ABO incompatible consiste básicamente en:
 - » Técnicas extracorpóreas para la reducción de las isoaglutininas circulantes (plasmaféresis, inmunoadsorción inespecífica, inmunoadsorción específica).
 - » Depleción de linfocitos B (rituximab).
 - » Inmunomodulación (inmunoglobulinas intravenosas).
- 1. ¿Cuál es el mejor método para reducir las isoaglutininas?.
- 2. ¿Es necesario reducir las isoaglutininas cuando los títulos basales están por debajo del objetivo de seguridad?.
- 3. ¿Es necesario el rituximab? ¿Cuál es la dosis adecuada?.
- 4. ¿Son necesarias las inmunoglobulinas intravenosas?.

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS?

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS?

- Las técnicas más habituales para reducir las isoaglutininas a un nivel que permita el trasplante renal de donante vivo ABO incompatible son la plasmaféresis (con su variante plasmaféresis con doble filtración), la inmunoadsorción inespecífica y la inmunoadsorción específica.
- Los diferentes centros utilizan alguna de ellas o combinaciones de varias en función de varios aspectos, como disponibilidad, coste, experiencia, títulos basales de isoaglutininas.
- En los estudios publicados, todas las estrategias se han mostrado efectivas para reducir las isoaglutininas en un número grande de pacientes. (Lo Transplantation 2016).
- Existen diferencias entre ellas que les confieren ventajas e inconvenientes respecto a las otras.

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS?

Diferencias entre las distintas técnicas extracorpóreas de reducción de isoaglutininas

TÉCNICA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
PLASMAFÉRESIS	ACCESIBILIDAD. ELIMINA TODO TIPO DE ANTICUERPOS. MENOR COSTE ECONÓMICO.	ELIMINA FACTORES DE COAGULACIÓN. ELIMINA ANTICUERPOS ÚTILES. PRECISA REPOSICIÓN CON PLASMA EN OCASIONES. MENOS EFECTIVA EN PACIENTES CON TÍTULOS BASALES MUY ELEVADOS DE ISOAGLUTININAS
PLASMAFÉRESIS DE DOBLE FILTRACIÓN	MÁS SELECTIVA QUE LA PLASMAFÉRESIS ESTANDAR.	SIMILARES A LA PLASMAFÉRESIS ESTÁNDAR.
INMUNOADSORCIÓN INESPECÍFICA	NO ELIMINA FACTORES DE COAGULACIÓN. POSIBILIDAD DE TRATAR VOLÚMENES DE PLASMA ELEVADOS. MÁS EFECTIVAS EN PACIENTES CON TÍTULOS BASALES MUY ELEVADOS DE ISOAGLUTININAS. POSIBILIDAD DE REUSO DE LAS COLUMNAS.	ELIMINA ANTICUERPOS ÚTILES. MAYOR COSTE ECONÓMICO.
INMUNOADSORCIÓN ESPECÍFICA	NO ELIMINA FACTORES DE COAGULACIÓN. NO ELIMINA LA MAYORÍA DE ANTICUERPOS ÚTILES. POSIBILIDAD DE TRATAR VOLÚMENES DE PLASMA ELEVADOS. MÁS EFECTIVAS EN PACIENTES CON TÍTULOS BASALES MUY ELEVADOS DE ISOAGLUTININAS.	NO RECOMENDADO REUSO DE LAS COLUMNAS. MAYOR COSTE ECONÓMICO. PUEDE ELIMINAR ANTICUERPOS FRENTE A NEUMOCOCO Y HAEMÓPHILUS. FRACASO DE DESENSIBILIZACIÓN EN ALGUNOS CASOS POR ISOAGLUTININAS DIRIGIDAS CONTRA PROTEINAS DE ANCLAJE (NO PRESENTES EN LOS FILTROS)

¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS?

- No existen estudios de comparación directa entre las técnicas.
- En los estudios retrospectivos no parece haber diferencias significativas respecto a la supervivencia del paciente o del injerto entre ellas (4,41,8).

EVIDENCIA BAJA.

¿ES NECESARIO REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS CUANDO LOS TÍTULOS BASALES ESTÁN POR DEBAJO DEL OBJETIVO DE SEGURIDAD?

¿ES NECESARIO REDUCIR LAS ISOAGLUTININAS CUANDO LOS TÍTULOS BASALES ESTÁN POR DEBAJO DEL OBJETIVO DE SEGURIDAD?

- Algunos estudios reportan no utilizar técnica de reducción de isoaglutininas en caso de títulos basales por debajo del objetivo, sin especificar resultados. Otros estudios reportan sí usar técnicas de reducción de isoaglutininas en todos los casos.
- No hay estudios que comparen directamente estas estrategias.
- Hay algunos estudios con calidad de la evidencia muy baja que reportan resultados comparables si no se usa técnica de reducción de anticuerpos por debajo de un determinado título de isoaglutininas (16,42,32,43).
- Con estas consideraciones, no se puede dar una recomendación a favor o en contra de esta estrategia.

¿ES NECESARIO EL RITUXIMAB? ¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA?

¿ES NECESARIO EL RITUXIMAB? ¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA?

- No hay estudios que comparen directamente las estrategias de administrar o no rituximab en el tratamiento de acondicionamiento para el trasplante ABO incompatible de donante vivo.
- Los estudios más relevantes parecen mostrar un efecto beneficioso de usar rituximab en el tratamiento de acondicionamiento (5).
- Parece adecuado administrar rituximab en la mayoría de pacientes receptores de un trasplante renal de donante vivo ABO incompatible.
(GRADO DE RECOMENDACIÓN DEBIL).
EVIDENCIA BAJA.
- Es posible que pueda obviarse la administración de rituximab en algún subgrupo determinado de pacientes, sobre todo los que tienen títulos basales bajos de isoaglutininas (16,32,44).
(GRADO DE RECOMENDACIÓN DEBIL).
EVIDENCIA MUY BAJA.

¿ES NECESARIO EL RITUXIMAB? ¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA?

- Las dosis de rituximab más frecuentes en los estudios publicados son dosis única de 375 mg/m², y dosis única de 200 mg.
- Se administran con más frecuencia entre 4 y 3 semanas antes del trasplante.
- Los estudios que comparan dosis diferentes de rituximab muestran que las dosis más bajas tienen resultados comparables con menor frecuencia de complicaciones infecciosas (45,46,47).
- Es posible usar dosis reducidas de rituximab (dosis única de 200 mg). en el tratamiento de acomodación para el trasplante renal de donante vivo ABO incompatible.
(GRADO DE RECOMENDACIÓN DEBIL).

EVIDENCIA BAJA.

¿SON NECESARIAS LAS INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS?

¿SON NECESARIAS LAS INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS?

- Las inmunoglobulinas intravenosas se usan en muchos de los protocolos de acondicionamiento descritos en los estudios, aunque hay bastantes grupos que las omiten.
- No hay estudios que comparen directamente estas estrategias.
- Es posible que en algunos subgrupos de pacientes se puedan omitir las inmunoglobulinas intravenosas (16,32).

(GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL).

EVIDENCIA MUY BAJA.

- Esto no se aplica a las dosis de inmunoglobulinas que se administran como suplemento tras cada plasmaféresis con reposición con albúmina, que deben mantenerse siempre.

OPINIÓN.

- Los preparados de inmunoglobulinas intravenosas pueden contener isoaglutininas, lo que puede artefactar las determinaciones de los títulos antes del trasplante (48). No conocemos el impacto clínico de este hecho.

EVIDENCIA MUY BAJA.

Immunosupresión Seguimiento post-trasplante I

1. ¿La inmunosupresión adecuada difiere de la de los trasplantes compatibles?.

¿LA INMUNOSUPRESIÓN ADECUADA DIFIERE DE LA DE LOS TRASPLANTES COMPATIBLES?

¿LA INMUNOSUPRESIÓN ADECUADA DIFIERE DE LA DE LOS TRASPLANTES COMPATIBLES?

- La gran mayoría de los estudios publicados refieren tratamiento inmunosupresor el el trasplante de donante vivo ABO incompatible similar al trasplante ABO compatible.
- No hay estudios que comparen directamente otras estrategias de inmunosupresión.
- El tratamiento inmunosupresor en el trasplante de donante vivo ABO incompatible debe ser similar al del trasplante ABO compatible.

OPINIÓN.

- No se recomienda retirar los esteroides en este tipo de trasplantes.

OPINIÓN.

Immunosupresión Seguimiento post-trasplante II

1. ¿Cuál es el periodo de riesgo y de vigilancia estrecha de los títulos de isoaglutinas?.
2. ¿Las técnicas para eliminar isoaglutininas se han de usar de forma programada o en función del cambio en los títulos?.
3. ¿Los títulos de isoaglutininas post-trasplante sirven para predecir la probabilidad de rechazo?.

¿CUÁL ES EL PERIODO DE RIESGO Y DE VIGILANCIA ESTRECHA DE LOS TÍTULOS DE ISOAGLUTINAS?

¿CUÁL ES EL PERIODO DE RIESGO Y DE VIGILANCIA ESTRECHA DE LOS TÍTULOS DE ISOAGLUTINAS?

- No hay ningún estudio que aborde directamente este aspecto.
- El periodo de vigilancia estrecha debe ser probablemente las primeras semanas post-trasplante, sobre todo los primeros 15 días.

OPINIÓN.

- Un aumento significativo de isoaglutininas (2 o más títulos) en este periodo debe conducir a tomar medidas preventivas rápidas (como técnicas de reducción de isoaglutininas) para prevenir la trombosis del injerto causada por isoaglutininas.

OPINIÓN.

¿LAS TÉCNICAS PARA ELIMINAR ISOAGLUTININAS SE HAN DE USAR DE FORMA PROGRAMADA O EN FUNCIÓN DEL CAMBIO EN LOS TÍTULOS?

¿LAS TÉCNICAS PARA ELIMINAR ISOAGLUTININAS SE HAN DE USAR DE FORMA PROGRAMADA O EN FUNCIÓN DEL CAMBIO EN LOS TÍTULOS?

- La tendencia en los estudios publicados en fechas más recientes es usar las técnicas de reducción de isoaglutininas post-trasplante a demanda en lugar de forma programada (en función de la evolución clínica y/o los títulos de isoaglutininas).
- Hay pocos estudios que comparen directamente las dos estrategias.
- Es posible usar las técnicas de reducción de isoaglutininas tras el trasplante a demanda en función de la evolución, con resultados comparables al uso de forma programada (49).
(GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL).
EVIDENCIA MUY BAJA.

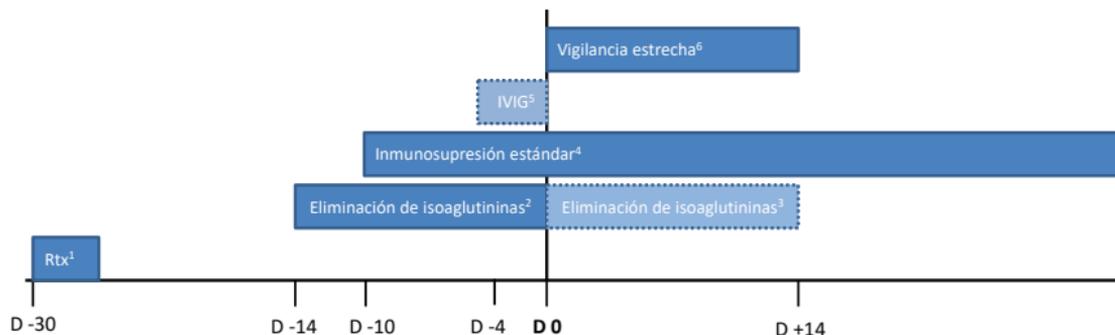
¿LOS TÍTULOS DE ISOAGLUTININAS POST-TRASPLANTE SIRVEN PARA PREDECIR LA PROBABILIDAD DE RECHAZO?

¿LOS TÍTULOS DE ISOAGLUTININAS POST-TRASPLANTE SIRVEN PARA PREDECIR LA PROBABILIDAD DE RECHAZO?

- Hay pocos estudios que analicen directamente la relación con los títulos de isoaglutininas post-trasplante y la aparición de rechazo agudo.
- No hay relación evidente entre los títulos de isoaglutinas post-trasplante y la aparición de rechazo agudo en el trasplante ABO incompatible (10,49,16,50).

EVIDENCIA BAJA.

ESQUEMA SUGERIDO PARA TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE ACONDICIONAMIENTO, INMUNOSUPRESIÓN Y SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE.



- Rituximab: unas 4 semanas antes del trasplante. Dosis habituales 375 mg/m² o 200 mg. Dosis única. La dosis más baja es efectiva y con menos incidencia de infecciones. A tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos en el cross-match de linfocitos B tras la administración de rituximab.
- Plasmaféresis, inmunoadsorción inespecífica o inmunoadsorción específica. El tiempo de inicio y el número de sesiones dependen de los títulos basales de isoaglutininas. Con títulos bajos, preferible plasmaféresis. Si se usa plasmaféresis, reposición con plasma (de grupo sanguíneo AB, que no contiene isoaglutininas) en las sesiones cercanas al trasplante. Con títulos elevados, preferible inmunoadsorción específica, por la posibilidad de tratar más volúmenes plasmáticos por sesión. Se pueden combinar varias técnicas.
- A demanda, en función de clínica y títulos de isoaglutininas.
- Triple terapia con esteroides, tacrolimus y micofenolato. Inicio unos 10 días antes del trasplante. Inducción en general con basiliximab, salvo que haya indicación para globulinas antitimocíticas.
- Inmunoglobulinas humanas inespecíficas. Opcional. Si se usan, 0,5-1 g/kg de peso en una o dos dosis, cerca del trasplante. Si se usa plasmaféresis, recomendable dosis suplementaria baja de inmunoglobulinas tras cada sesión (unos 100 mg/kg).
- Títulos de isoaglutininas diarios o cada 48 horas. Función renal diaria. Durante las primeras dos semanas.

Immunosupresión Seguimiento post-trasplante III

1. ¿Son recomendables las biopsias de protocolo?.
2. ¿Cuál es el significado de la positividad de C4d en las biopsias en ausencia de otras alteraciones?.
3. ¿Existe un fenómeno de acomodación en este tipo de trasplantes?.

¿SON RECOMENDABLES LAS BIOPSIAS DE PROTOCOLO?

**¿CUÁL ES EL SIGNIFICADO DE LA POSITIVIDAD DE C4D EN LAS BIOPSIAS EN
AUSENCIA DE OTRAS ALTERACIONES?**

¿EXISTE UN FENÓMENO DE ACOMODACIÓN EN ESTE TIPO DE TRASPLANTES?

GRUPO 2

- La acomodación se definiría como ausencia de alteraciones funcionales y de daño histológico en el injerto en presencia de isoaglutininas circulantes y de evidencia de unión de las isoaglutininas al endotelio.
- La realización de biopsias de protocolo en los estudios revisados es muy variable según grupos.
- No hay estudios que comparen la evolución de los pacientes en función de si se realizan o no biopsias de protocolo.
- Por lo tanto no se puede establecer una recomendación respecto a la oportunidad de realizar biopsias de protocolo.
- La positividad de la tinción C4d en capilares peritubulares es frecuente, en más de 2/3 de los pacientes.
- La mayoría de pacientes no tienen otras alteraciones histológicas (más de un 50%). Esto parece reflejar un fenómeno de acomodación.

- La positividad de C4d puede cambiar a lo largo del tiempo en las biopsias evolutivas.
- La positividad C4d parece asociarse a menos lesiones de daño crónico evolutivo (51,52,53,54).
EVIDENCIA BAJA.
- El daño isquemia-reperfusión o ciertas condiciones (infecciones, enfermedades intercurrentes) pueden impedir la acomodación. Posible riesgo mayor en trasplantes ABO incompatibles de donante cadáver (55).

BIBLIOGRAFÍA

1. de Weerd AE, van den Brand JAJG, Bouwsma H, de Vries APJ, Dooper IPMM, Sanders JF, et al. ABO-incompatible kidney transplantation in perspective of deceased donor transplantation and induction strategies: a propensity-matched analysis. *Transpl Int.* 2021;34(12):2706-2719.
2. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):732–747.
3. Massie AB, Orandi BJ, Waldram MM, Luo X, Nguyen AQ, Montgomery RA, et al. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):616-623.
4. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes. A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1234–1243.
5. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;393(10185):2059.-2072
6. Mustian MN, Cannon RM, MacLennan PA, Reed RD, Shelton BA, McWilliams DM, et al. Landscape of ABO-Incompatible Live Donor Kidney Transplantation in the US. *J Am Coll Surg.*2018;226(4):615–621.
7. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(12):1215-1225.

GRUPO 2

8. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after A.B.O. antibody reduction: Results from 101 centers. *Transplantation*. 2015;99(2):400–404.
9. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*. 2016;16(3):886–896.
10. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(4):663-671.
11. Langhorst C, Ganner A, Schneider J, Prager EP, Walz G, Pisarski P, Jänigen B, Zschiedrich S. Long-term Follow-up of ABO-Incompatible Kidney Transplantation in Freiburg, Germany: A Single-Center Outcome Report. *Transplant Proc*. 2021 Apr;53(3):848-855.
12. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, et al. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011; 92(10):1129–1133.
13. Shin E, Kwon SW, Yang WS, Baek C, Yu H, Cho H, Park SK. Long-term Outcomes of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Comparative Analysis. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug;47(6):1720-6.
14. Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11):3778.
15. Montgomery J, Berger J, Warren D, James N, Montgomery R, Segev D. Outcomes of ABO-incompatible transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93(6):603-609.

16. Barnett AN, Manook M, Nagendran M, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int* 2014; 27(2):187-196.
17. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: A national study of medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98(1):54–65.
18. Hirzel C, et al. Infection Risk in the First Year After ABO-incompatible Kidney Transplantation: A Nationwide Prospective Cohort Study *Transplantation*. 2022;106(9):1875-1883.
19. Hall EC, Engels EA, Montgomery RA, Segev DL. Cancer risk after ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(6):476–479.
20. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, et al. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int* 2015; 28(1):25-33.
21. Kakuta Y, Okumi M, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, Ishida H, et al. Outcomes, complications, and economic impact of ABO-incompatible living kidney transplantation: A single-center Japanese cohort study. *Clin Transplant*. 2019;33(6):e13591.
22. Axelrod D, Segev DL, Xiao H, Schnitzler MA, Brennan DC, Dharnidharka VR, et al. Economic Impacts of ABO-Incompatible Live Donor Kidney Transplantation: A National Study of Medicare-Insured Recipients *Am J Transplant*. 2016;16(5):1465–1473.
23. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1168-1176.

GRUPO 2

24. Gilbert AJ. Kidney transplantation across minor ABO incompatibility: the use of A2 to B transplants. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24(4):365-369.
25. Williams WW, Cherikh WS, Young CJ, et al. First report on the OPTN national variance: allocation of A2/A2B deceased donor kidneys to blood group B increases minority transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(12):3134–3142.
26. Shaffer D, Feurer ID, Rega SA, Forbes RC. A2 to B kidney transplantation in the postkidney allocation system era: a 3-year experience with anti-A titers, outcomes, and cost. *Am J Coll Surg* 2019;228(5): 635–641.
27. Kahlyar H, Roxby D, Badrick T, Vanniasinkam T. Challenges in antibody titration for ABO-incompatible renal transplantation. *Vox Sang.* 2022;117(1):109-118.
28. Bentall A, Barnett R, Braitch AN, Kessar M, McKane N, Newstead WC, et al. Clinical outcomes with ABO antibody titer variability in a multicenter study of ABO-incompatible kidney transplantation in the United Kingdom. *Transfusion.* 2016;56(11):2668–79.
29. Nayak S, Makroo RN, Prakash B, Chandra T, Agrawal S, Chowdhry M, et al. A Comparative Evaluation of Five Different Methods of Anti-ABO Antibody Titration: An Aid for ABO-Incompatible Organ Transplants. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):86-91.
30. Khalili I, Koch M, Thaiss F, Plaetke R, Bruegger J, Peine S. Systematic Comparison of IgM and IgG ABO Antibody Titers by Using Tube and Gel Card Techniques and its Relevance for ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Clin Lab.* 2017;63(9):1393-1401.
31. Kumlien G, Wilpert J, Säfwenbergh J, Tyden G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S17-19.

GRUPO 2

32. Masterson R, Hughes P, Walker RG, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant* 2014; 14(12):2807-2813.
33. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(12 Suppl):S4-7.
34. Tasaki M, Tateno H, Sato T, Tomioka A, Kaji H, Narimatsu H, et al. A Novel Method of CD31-Combined ABO Carbohydrate Antigen Microarray Predicts Acute Antibody-Mediated Rejection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10248.
35. Kim H, Choe W, Shin S, Kim YH, Han DJ, Park SK, et al. ABO-incompatible kidney transplantation can be successfully conducted by monitoring IgM isoagglutinin titers during desensitization. *Transfusion.* 2020;60(3):598–606.
36. Salvadori M, Tsalouchos A. Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation. *World J Transplant.* 2020;10(7):191-205.
37. Frutos MA, Crespo M, Valentin MO, et. al. Recomendaciones para el trasplante renal de donante vivo. *Nefrologia* 2022;42(S2):1-128.
38. Baek CH, Kim H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Clinical significance of isoagglutinin titre with the current desensitization protocol in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology.* 2019;24(6):654–60.
39. Rivera CF, Rodríguez MC, Muñiz AL, Hermida TF, Bestilleiro RS, Saavedra CA, et al. ABO incompatible live donor renal transplant Study of 48 patients after desensitization. *Nefrologia.* 2019;39(6):612–622.
40. Rivera CF, Rodríguez MC, Hermida TF, Jarrin DA, Muñiz AL, Saavedra CA, et al. Isoagglutinin Titers in ABO-Incompatible Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2021;53(9):2675-2677.

GRUPO 2

41. Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A systematic review meta-analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):933-942.
42. Nanmoku K, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Kimura T, Yagisawa T. Desensitization with the Use of an Antibody Removal-Free Protocol in ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients with a Low Anti-A/B Antibody Titer. *Transplant Proc*. 2018;50(4):982-986.
43. Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sanchez-Escuredo A, Blasco M, et al. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney.; Transplantation with Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2340-2343.
44. Okada M, Watarai Y, Iwasaki K, Murotani K, Futamura K, Yamamoto T, et al. Favorable results in ABO-incompatible renal transplantation without B cell-targeted therapy: Advantages and disadvantages of rituximab pretreatment. *Clin Transplant*. 2017;31(10):e13071.
45. Lee HR, Kim K, Lee SW, Song JH, Lee JH, Hwang SD. Effect of rituximab dose on induction therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24853.
46. Hwang SD, Lee JH, Kim K, Lee SW, Song JH Effect of Rituximab Used as Induction in Patients with ABO Mismatch Kidney Transplant: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Transplant Proc*. 2020;52(10):3125-3128.
47. Lee J, Lee JG, Kim S, et al. The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):1013-1021.

GRUPO 2

48. Renner FC, Wienzek-Lischka S, Feustel A, Bein G, Stertmann WA, Padberg W, et al. Impact of pretransplant intravenous immunoglobulin administration on anti-ABO antibody levels in abO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4003–4005..
49. de Weerd AE, van Agteren M, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MG. Post-Transplantation Immunoadsorption Can Be Withheld in ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients. *Ther Apher Dial.* 2015;19(5):513-517.
50. van Agteren M, Weimar W, de Weerd AE, Te Boekhorst PA, Ijzermans JN, van de Wetering J, et al. The First Fifty ABO Blood Group Incompatible Kidney Transplantations: The Rotterdam Experience. *J Transplant.* 2014;2014:913902.
51. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, Okabe Y, Kitada H, Okumi M, et al; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) investigators. Histological analysis in ABO-compatible and ABO-incompatible kidney transplantation by performance of 3-and-12 month protocol biopsies. *Transplantation.* 2017;101(6):1416-1422.
52. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(1):86-94.
53. Haas M, Segev DL, Racusen LC, Bagnasco SM, Locke JE, Warren DS, et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):197–204.
54. Haas M, Rahman MH, Racusen LC, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 2006;6(8):1829-1840.
55. Garcia de Mattos Barbosa M, Cascalho M, Platt JL. Accommodation in ABO-incompatible organ transplants. *Xenotransplantation.* 2018;25(3):e12418.



GRUPO 3

| TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN HLA

Organizado por:



Con la colaboración de:



| TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN HLA

Portavoz: Dr. Carlos Arias

- Beatriz Sánchez Sobrino.
- Vanessa Becerra Mosquera.
- Gabriel Bernal.
- Irina Torres.
- Joana Sellarés .
- Olalla Álvarez Blanco.
- Laura Salanova.
- M^a Luisa Rodríguez Ferrero.
- Alberto Rodríguez Benot.
- Mireia Aguirre.
- Isidoro García-Escribano.
- Roberto Gallego Samper.
- Elena Monfá Guix .
- M^a. Luisa Martín Conde.
- Domingo Marrero Miranda.
- Manuel Macía.
- Verónica López Jiménez.
- Ahinoa Inza San Salvador del Valle.
- Natividad Calvo Romero.

Organizado por:

Con la colaboración de:

JUSTIFICACIÓN

- La sensibilización anti-HLA se considera una de las mayores barreras para el trasplante renal y puede reducir significativamente las posibilidades de supervivencia del injerto (1).
- Recibir un trasplante renal incompatible es preferible a mantenerse en lista de espera de trasplante en términos de supervivencia del paciente (2).
- En nuestro entorno la supervivencia de los pacientes incluidos en lista de espera y altamente sensibilizados (PRAc >99%) es solo del 7% a 4 años (3).
- Las terapias de desensibilización han demostrado mejorar la tasa de supervivencia del injerto en pacientes sensibilizados (4).

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN

Evaluación

1. Evaluación
2. Evaluación: Conclusiones

Pauta clásica

1. Pauta Clásica
2. Plasmaferesis Vs Inmunoadorción
3. Pauta clásica conclusiones

Pautas en lista de espera

1. Pautas de desensibilización pacientes en lista de espera para trasplante renal
2. Pautas de desensibilización pacientes en lista de espera para trasplante renal: Conclusiones

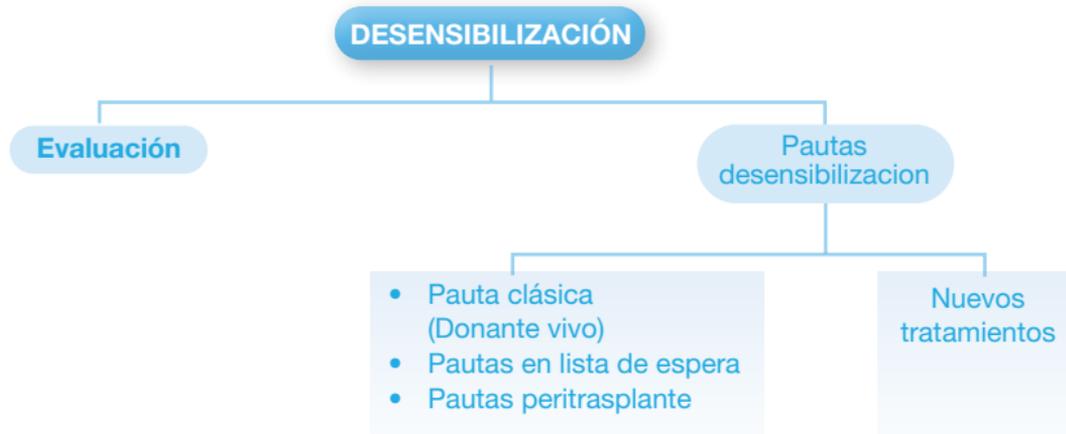
Pautas peritrasplante

1. Pautas de peritrasplante. Resumen de la evidencia
2. Pautas de peritrasplante. Conclusiones

Nuevos tratamientos

1. Nuevos tratamientos: inhibidores del proteosoma
2. Nuevos tratamientos: imlifidasa
3. Nuevos tratamientos: Inhibidores del complemento (Eculizumab)
4. Nuevos tratamientos: Inhibidores del complemento (Inhibidores C1-q)
5. Nuevos tratamientos: Inhibidores de Interleukina-6 (IL-6)
6. Nuevos Tratamientos: Conclusiones
7. Desensibilización En trasplante pediátrico
8. Desensibilización en trasplante Pediátrico: Conclusiones

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN / EVALUACIÓN



EVALUACION

- El primer paso en el abordaje de los pacientes con sensibilización HLA es una correcta evaluación del riesgo inmunológico, para el que es necesario todas las herramientas disponibles (2,3,5).

	Perdida Injerto	AMR	CMR
CIT+/CDC-	> Riesgo	40%	30-50%
CDC+	50% a 1 año	70%	50% pérdida injerto 1 año
MFI 3001-6000	> Riesgo	36.4%	-
MFI >6000	> Riesgo	50%	-
DSA-C1q+/C3d	> Riesgo	> Riesgo	> Riesgo

AMR, rechazo agudo mediado por anticuerpos; **CMR**, rechazo crónico mediado por anticuerpos, **CIT**, citometría de flujo; **CDC**, citotoxicidad medida por complemento; **MFI**, intensidad media de fluorescencia

EVALUACION: CONCLUSIONES

- El uso de la desensibilización aporta beneficio de supervivencia respecto a mantenerse en lista de espera pero no respecto a recibir un injerto compatible (1,2,3). **EVIDENCIA MODERADA.**
- La pauta de desensibilización debería estar ajustada por la estratificación del riesgo inmunológico (2). **EVIDENCIA MODERADA.**
- El riesgo inmunológico se debe evaluar utilizando todas las herramientas disponibles (DSA-MFI, CIT, CDC, fijación de complemento (5). **EVIDENCIA BAJA. (GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE).**

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN / PAUTA CLÁSICA



PAUTA CLÁSICA

- A continuación, se resumen los resultados más relevantes de diversos estudios que han evaluado algunas de las estrategias más utilizadas para la desensibilización en receptores de donante vivo HLA incompatibles (TDVi).

Autor	Diseño	Población	Pauta de desensibilización	RESULTADO	CALIDAD
M.D. Stegall, et al. AJT 2005 (6)	Retrospectivo	62 pts TDVI (CDC+)	Grupo 1 (n=32): Plasmaféresis + IVIG (100mg/kg) diaria + Rituximab 375 mg/m ² + esplenectomía 19/32 patients Grupo 2 (n=13) IVIG 2 gm/kg × 1 preTR (3 gm/kg en 2 patients). Grupo 3 (n=16) Plasmaféresis + IVIG (100mg/kg) diaria + monitorización estrecha postR	<ul style="list-style-type: none"> Crossmatch negativo 38% grupo 2 vs 84% grupo 1 y 88% grupo 3. Rechazo humoral; 80% grupo 2 vs 37% grupo 1 y 29% grupo 2 	No informados
Magee CC, et al. Transplantation 2008 (7)	Prospectivo observacional	29 TDVI (Crossmatch positivo para cel B o T)	Plasmaféresis 2-12 preTR y 2-5 postR + 10 g of IVIG post plasmaféresis	<ul style="list-style-type: none"> Crossmatch cel T negativo: 28/29 Crossmatch cel B negativo: 22/29 No rechazos hiperagudos Rechazo celular: 12/28(42%) Rechazo humoral: 11/28 (39%) Supervivencia 22 meses: 92%. 	Nefropatía BK: 11 %
Montgomery RA, et al .NEJM 2011 (11)	Casos y controles	211 TDVI 02/1998-12/2009 vs controles en lista de espera similares a los casos (Matching 1:5)	plasmaféresis (4±4 preTR y 5±4 postR) + IgIV anti-CMV específica 100 mg/kg tras cada plasmaféresis	<ul style="list-style-type: none"> Mejoría de supervivencia en TDVI vs controles. 	<ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia (1.4%) Sangrado (1.4%) Reintervención (5%)
Fernández C, et al. Nefrología 2017 (12)	Observacional retrospectivo	32 TDVI 2007-2014	Plasmféresis o inmunoadorción + IgV anti-CMV específica 100mg/kg tras cada sesión + Rituximab 375mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> Crossmatch negativo: 71,9% MFI >9300 asociado con no respuesta (sensibilidad 100% y especificad 93%) Rechazo agudo: 17% Supervivencia 5 años: 90% receptor-86% injerto. 	<ul style="list-style-type: none"> Infección CMV: 26% Infección BK: 4% Sangrado: 40%

PLASMAFERESIS VS INMUNOADSORCIÓN

- Los estudios que han comparado la eficacia de ambas técnicas en diversas pautas de desensibilización no muestran diferencias significativas (8,9,10).

Plasmaféresis	Inmunoadsorción
No selectiva	Selectiva
Requiere solución de reposición	No requiere solución de reposición
Peor tolerancia	Mejor tolerancia
Menos eficaz (1 Vp)	Más eficaz (2-2,5 Vp)
Más económica (aprox 500€/sesión)	Más cara (aprox 2000€/sesión)

PAUTA CLÁSICA CONCLUSIONES

- En paciente donante vivo incompatible, la pauta que ha mostrado mejores resultados en términos de negativización del crossmatch y prevención de rechazo hiperagudo/agudo es la que combinación de recambios plásmaticos+IGIV+antiCD20 (8,9,11,12). **EVIDENCIA MODERADA.**
- A pesar de este tratamiento los pacientes con TR de donante HLAi presentan tasas de rechazo mediado por anticuerpos entre un 30-40%, pero con una supervivencia del injerto aceptable 90% (1er año), 60-70% (4-5 años) (8,9,11,12). **EVIDENCIA MODERADA.**
- Los resultados con IA y PF son similares, no hay evidencia clara que indique cuando elegir una técnica u otra (8,9,10). **EVIDENCIA BAJA.**

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN / PAUTAS EN LISTA DE ESPERA



PAUTAS DE DESENSIBILIZACIÓN PACIENTES EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE RENAL

Diversos estudios han valorado la efectividad de diversas pautas para pacientes en lista de espera para trasplante renal (LETR), con porcentajes elevados de anticuerpos antiHLA preformados (PRAC >50%), la mayoría basadas en el uso de inmunoglobulinas (IVIg) y anti-CD20, con resultados heterogéneos. A continuación resumimos los resultados de algunos de los estudios más representativos que han evaluado este tópic.

Referencia	Diseño	Población	Tratamiento	Resultados	Efectos adversos
Jeong. et al. <i>Medic</i> 2016 (13)	Ensayo clínico no randomizado	Pacientes con más de 3 años en LETR + PRAC >50% 17 pacientes en grupo tratamiento y 14 en grupo control.	IVIg (2g/kg dosis total x 2) + Rituximab (375/m ² x 1 dosis) + Bortezomib (1.3mg/m ² x 4 dosis)	<ul style="list-style-type: none"> • 8 (42%) grupo tratamiento vs. 4 (23%) grupo control recibieron TR • HR 46.9; p=0.004 de recibir TR 	No informados
Jordan et al. <i>JASN</i> 2004 (14)	Ensayo clínico randomizado doble ciego	101 pacientes en LETR entre 1997- 2000 con PRAC > 50%.	IVIg (2 g/kg/total) vs. Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • 16 IVIg (35%) vs 8 (17%) placebo recibieron TR. • Episodios de rechazo en 9/17 IVIg vs 1/8 placebo. • Pérdida injerto : 4 IVIg; 3 Placebo • Descenso en el porcentaje de PRAC en el grupo 	No informados
Marfo K. et al. <i>Transplantation</i> 2012 (15)	Cohorte prospectiva	40 pacientes en LETR + 5 años con PRAC>50%	IVIg (2g/kg/total) y rituximab (1 dosis 375/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • No descenso en PRAC • No descenso en MFI • No mayor acceso a trasplante renal 	No informados
Ashley A. Vo et al. <i>Transplnt</i> 2014 (16)	Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego fase I-II.	15 pacientes en LETR con PRAC>50%	IVIg 10% (2.0 g/kg [máx140 g por dosis] día 1 y 30) + Rituximab (1 g el día 15) o IVIg + Placebo. Tras trasplante renal Dosis adicionales de IVIg los 10 primeros días y Rituximab por 6 meses) o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • 13 pacientes recibieron trasplante renal (7 grupo placebo y 6 grupo rituximab) • No diferencias en tiempo al trasplante renal • AMR 0% en grupo rituximab vs 43% en grupo placebo • Mejor función renal en grupo rituximab • Menor rebote de DSA en grupo rituximab 	1 muerte por nocardia en grupo rituximab
Ashley A. Vo et al. <i>Transplantation</i> 2013 (16)	Estudio cuasi experimental antes- después	>76 pacientes en LETR con PRAC >30%, 75% tenían PRAC>80%	IGIV 10% (2.0 g/kg [máx140 g por dosis] día 1 y 30) +RTX (1 g día 15)	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de PRAC en Clase I de 79.7% a 67.1% tras el tratamiento (p<0.001) • Descenso de PRAC en Clase II del 59.7% a 49.7% (P=0.01). • Supervivencia de paciente 95%; supervivencia del injerto 84% a 2 años 	6 infecciones virales.
Ashley A. Vo et al. <i>Transplantation</i> 2013 (17)	Estudio cuasi experimental antes-después Prospectivo y comparativo	207 pacientes en LETR con PRAC>80% desensibilizados con IVIg y rituximab vs 3754 pts en diálisis.	IGIV 10% (2.0 g/kg [máx140 g por dosis] día 1 y 30) +RTX (1 g día 15)	<ul style="list-style-type: none"> • 146 (71%) recibieron trasplante • 29% presentaron rechazo agudo humoral • 7% presentaron rechazo agudo celular • Pérdida injerto 8% (11 pacientes) • Supervivencia de pacientes: 100% donante vivo, 95% donante cadáver • Supervivencia de injerto: 95% Donante vivo, 87% donante cadáver a 2 años • Beneficio de supervivencia de 14-17% vs diálisis • Ahorro 18753 \$/paciente/año 	No informados

PAUTAS DE DESENSIBILIZACIÓN PACIENTES EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE RENAL: CONCLUSIONES

- La pauta de desensibilización utilizando IGIV 2 gr/kg + Rituximab 375 mg/kg se ha reportado como efectiva y segura (13,18,16,17). **EVIDENCIA BAJA.**
- Las pautas de desensibilización en pacientes en lista de espera parecen ser efectivas para facilitar el acceso al trasplante en pacientes con PRA 50-80% (16). **EVIDENCIA BAJA.**
- No existe evidencia clara sobre la efectividad de estas pautas en paciente altamente sensibilizados (15).
- Existe poca evidencia sobre la evolución a medio-largo plazo de los pacientes sometidos a estas pautas (17).
- **RECOMENDACIÓN:** A la luz de la evidencia actual, se recomienda promover la implementación de programas de priorización e intercambio de órganos para pacientes altamente sensibilizados. No obstante, es importante considerar que aquellos pacientes con PRAC de 99-100% y un LETR superior a dos años pueden requerir medidas adicionales, como estas pautas, para poder acceder al trasplante renal.

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN / PAUTAS PERITRASPLANTE



PAUTAS DE PERITRASPLANTE: RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Referencia	Diseño	Población	Tratamiento	Resultados	Efectos adversos
Loupy A. Transplantation 2010 (19)	Estudio observacional	TR de donante cadáver ABO compatible con DSA preformados y prueba cruzada por CDC negativa (LT y LB).	Grupo 1 (n=36) iGIV 2g/kg (x 4 dosis) Grupo 2 (n=18) iGIV 2g/kg + RTX x 1-2 + PF (x9) Inducción todos: ATG/Basiliximab + MMF+Tacrolimus o Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> Rechazo agudo mediado por anticuerpos 19.4% Vs 16.6% (ns) Rechazo crónico mediado por anticuerpos R 43% Vs 13% (p=0.03) Glomerulopatía crónica del trasplante =38 Vs 7% (p=0.03) Mejor función renal y menor porcentaje de DSA en el grupo 2 	<ul style="list-style-type: none"> 8 infecciones virales 24 infecciones bacterianas (11% sepsis) No diferencias entre grupos
Amrouche L. Transplantation 2017 (20)	Estudio observacional de 2 cohortes	TR n=134 (14 vivo/120 cadáver) con DSAs pre-TR y XM-CDC LT y/o LB negativo. Grupo alto riesgo n=95 (DSA MFI >3000) Grupo control n=39 (DSAs MFI 500 a 3000)	Inducción con ATG + triple terapia. iGiv 2g/kg cada 3 semanas (x4 ciclos) + PF (x 5-10) + Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> Rechazo agudo mediado por anticuerpos 32.6% Vs 10.3% (p=0.005) Rechazo agudo celular 11.6 vs 0% (p=0.019) Rechazo crónico mediado por anticuerpos 39.5% Vs 10.3% (p=0.003) Supervivencia del injerto a 7 años: 78% vs 95%. Causa principal de pérdida: cABMR (74%). DSAs negativos al año no difieren significativamente (55% vs 38%, p=0.085). 	<ul style="list-style-type: none"> Pielonefritis: 68 casos Neumonitis: 19 casos Infección gastrointestinal: 25 casos Infecciones cutáneas: 9 casos PVAN: 8 casos CMV: 8 casos JC: 1 caso S. Kaposi: 4 casos Hepatocarcinoma: 1 caso Cáncer cervical: 1 caso Cáncer de piel: 5 casos
Khumar D. Clinical Transplant 2016 (21)	Estudio observacional	TR donante cadáver n=68 con PRA > 50% y XM-CF LT o LB positivo (Mean channel shifts >100)	Timoglobulina + triple terapia. n=28 con XM-CF entre 100-200. → iGiv 2 g/kg n=40 con XM-CF >200 → PF (x6) + iGiv 0.3g/kg	<ul style="list-style-type: none"> Rechazo agudo mediado por anticuerpos: 30% vs 12%. (p<0.005) Supervivencia a 5 años: 75% vs 85% (ns) Negativización de DSAs a 1 año: 32 vs 67 (p=0.005). Pacientes con DSAs positivos tienen peor supervivencia que aquellos que solo reciben iGiv 	No diferencias en infección bacteriana y fúngicas
Lorenz M. Transplantation 2005 (22)	Estudio observacional	TR donante cadáver con PRA 77% (n=40) XM-CDC positivo n=9 XM-CDC negativo n=31	Inmunoabsorción (IA) pre-TR y post-TR + Ac anti-folicáricos + triple terapia (MMF+Inhibidor de calcineurina + corticoides)	<ul style="list-style-type: none"> 13 pacientes recibieron TR (7 grupo placebo y 6 grupo rituximab) No diferencias en tiempo al trasplante renal AMR 0% en grupo rituximab vs 43% en grupo placebo Mejor función renal en grupo rituximab Menor rebote de DSA en grupo rituximab 	No reportar
Bartel G. Am Journal of Transplant 2010 (23)	Estudio Observacional	TR donante cadáver (n=68), PRA-CDC >40% y XM-CDC positivo o negativo pre-Tx y determinación de DSAs. XM-CDC/ DSA+ n=21 XM-CDC/ DSA- n=30 XM-CDC/ DSA- n=17	Inducción con ATG n=63 o Anti-IL2R n=5 + triple terapia (MMF+Inhibidor de calcineurina + corticoides) Desensibilización pre-Tx con una sesión de IA. Post-TR recibieron Inmunoabsorción cada 1-3 días (x 7 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> IA preTR convirtió a CDCKM positivo en negativo en 9 pacientes. No diferencia en la supervivencia del injerto entre CDCKM positivo y negativo. Tasa similar de pérdida inmunológica del injerto a los 3 años. Las tasas de creatinina y rechazo celular fueron similares entre los grupos de pacientes 	No reportar
Akalin Clin J Am Soc Nephrol. 2008 (24)	Estudio de cohorte prospectivo	TR n=35 (21 vivo/14 cadáver) con XM-CDC LT negativo pero con XM-CDC positivo para células B o CF para LT y/o LB positivas. DSAs estratificados según MFI • Intensidad débil (≥1500 a 3999) • moderado (≥4000 a 5999), • Fuerte (≥ 6000)	Grupo 1 [intensidad débil/moderado DSAs]: iGIV n= 12 (12vivo/0 cadáver) Grupo 2 [intensidad fuerte DSAs]: iGIV n= 9 (5 vivo/4 cadáver) Grupo 3 [intensidad fuerte DSAs]: iGIV + PF n=14 (4vivo/10 cadáver) Todos: Inducción ATG+iGIV+triple terapia (MMF+Inhibidor de calcineurina + corticoides)	<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia global del injerto a 5 años: 63% sin diferencias entre los grupos. Tasa de Rechazo agudo C4d+ agudo y/o crónico similar entre los grupos (26% vs 24% vs 26%) No diferencias entre grupos respecto a la función renal a los 5 años de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad no invasiva por CMV (n=3) p=0.8 n=1 Meningitis criptocócica n=1

TR: trasplante renal. DSA: anticuerpos donante específicos. CDC: citotoxicidad mediada por complemento. LT: linfocitos T. LB: linfocitos B. iGIV: inmunoglobulina intravenosa. RTX: rituximab. ATG: globulina antihistocítica. PF: plasmáferesis. XM: prueba cruzada. MFI: intensidad de fluorescencia medio. XM: prueba cruzada. MMF: micofenolato.

PAUTAS DE PERITRASPLANTE: CONCLUSIONES

- En pacientes altamente sensibilizados con baja probabilidad de recibir un injerto HLA compatible se puede realizar una estrategia de desensibilización basada en la combinación de técnicas de aféresis (PF o IA) más administración de IgIV (19,20,22). **EVIDENCIA MODERADA.**
- En los pacientes con prueba cruzada por citotoxicidad y por citometría negativa con intensidad baja del DSA (MFI <3000) se podría realizar la desensibilización con Iglv a altas dosis sin necesidad de técnicas de aféresis (24). **EVIDENCIA BAJA.**
- No existen evidencias que demuestren los beneficios de la adición de Rituximab a las pautas de desensibilización. Sin embargo, recomendamos su administración en pautas de desensibilización. **EVIDENCIA MODERADA.**
- Se debe informar al receptor del elevado riesgo de Rechazo mediado por anticuerpos agudo a corto plazo y del elevado riesgo de rechazo crónico mediado por anticuerpos y pérdida del injerto a medio plazo. **RECOMENDACIÓN.**
- El tratamiento con inmunoadsorción pre-trasplante permite el acceso al trasplante a algunos pacientes con prueba cruzada por CDC positiva (23). **EVIDENCIA BAJA.**

TRASPLANTE CON DESENSIBILIZACIÓN / NUEVOS TRATAMIENTOS



NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

Autor (año)	Estudio	N Pacientes (seguimiento)	Protocolo de desensibilización	Método detección Ac (inclusión)	Resultados
Diwan TS (2011) (25)	Piloto	8 estudio/ 8 control (potencial donante vivo)	<ul style="list-style-type: none"> Grupo estudio: PF+ BTZ (4:4 dosis (pauta simple), 2 semanas, 4: 16 dosis (pauta múltiple)). 5/8 PF post-Tx Grupo control: PF sin BTZ 	<ul style="list-style-type: none"> XMCFB basal >450. ELISPOT: para conocer nº de DSA-PC pre y post-tratamiento. 	DSA-CP: Pauta simple: reducción 3/4. Pauta múltiple: reducción 4/4. DSA tras PF+BTZ vs control: <ul style="list-style-type: none"> Borte: 5 descenso DSA, 3 de ellos DSA <300, 2 TxR fin a 2 años Control: < descenso DSA. No TxR.
Woodle ES (2015) (26)	Ensayo iterativo multifásico prospectivo	PPIT: 52; PPP: 38 44 pacientes recibieron 52 ciclos de desensibilización. 5 fases. 7 pacientes en varias fases. (12 meses)	Cada fase de estudio: 6-8 dosis BTZ, PF, RTX (1 dosis). MP (previa a cada dosis de BTZ).	LE donante vivo, XM CDC o CFB o T (+) y DSA. cPRA >20%	6/15 pacientes (DSA y XM+ a su LD) lograron XM (-) y 4/6 TxR (2/6 no TxR por MFI >3500). 19/44 TxR: RA cel 18.8%, AMR 12.5% a 6m. SV paciente 100%, SV injerto 94.7% mediana seguimiento 436 días.
Moreno Gonzales MA (2017) (27)	Piloto	10 (con potencial donante vivo)	BTZ monoterapia: 8 ciclos (1 ciclo=4 dosis)	XMCFB >300, DSA, cPRA >90%	Reducción moderada DSA. No reducción cPRA. No negativización XM (XMCFB no <300) a su original donante. Mala tolerancia. TxR: 8/10. 938 días post-BTZ

PF: Plasmaféresis. BTZ: Bortezomib. RTX: Rituximab. MP: Metilprednisolona. XMCFB: Prueba cruzada por citometría de flujo con células B. DSA-PC: Células plasmáticas productoras de DSA. PPIT: Población por Intención de tratar. PPP: Población por protocolo. SV: supervivencia.

NUEVOS TRATAMIENTOS: IMLIFIDASA (28,29,30)

- **Definición:** Imlifidasa es una IgG degradada derivada del Streptococo Pyógenes, obtenida por técnica de ADN recombinante en células de E. Coli y que actúa hidrolizando los anticuerpos IgG.
- **Mecánismo de acción:** Tiene la capacidad de escindir de manera específica y selectiva las regiones constantes de las inmunoglobulinas IgG humanas, lo que lleva a una reducción rápida y completa de los anticuerpos anti-HLA. Se han observado reducciones en el total de IgG (incluyendo Ac anti-HLA y C1q-binding anti-HLA) mediante ELISA después de la infusión.
- **Farmacocinética y farmacodinámica:** A las 6 horas de la infusión, todas las moléculas de IgG se escinden completamente en fragmentos Fc y F(ab')₂. Sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha se ha observado un rebote en los anticuerpos anti-HLA entre los 3-14 días postTR, de forma más intensa en los pacientes que no reciben rituximab al momento de la inducción. Este rebote se debe a la aparición de anticuerpos anti Imlifidasa.

NUEVOS TRATAMIENTOS: IMLIFIDASA

- **Resultados en ensayos clínicos (28,29,30):**
 - » Negativización de crossmatch en cerca del 90% de los pacientes altamente sensibilizados (PRAc \geq 99%) .
 - » Tasa de rechazo agudo 40-48%.
 - » Supervivencia 3 años: 90% paciente, 85% injerto. GFR=55 ml/min.
 - » Efectos adversos: Infecciones, viremia BK persistente.
- **Dosis** La dosis recomendada es de **0,25 mg/kg**, administrados en una única dosis - perfusión en 15 minutos-, preferiblemente en las 24 horas previas al trasplante.
- **Interacciones:** tiene la capacidad de inactivar los anticuerpos monoclonales, como el Alemtuzumab y el antiCD20, así como también la Timoglobulina. Además, se ha observado una interacción bidireccional con la globulina intravenosa polivalente (IVIG). Para evitar posibles interacciones, se recomienda administrar globulina antitimocito equino de forma concomitante. En el caso de fármacos como el basiliximab, rituximab y la Timoglobulina, se recomienda espaciar su uso al menos 4 días, y en el caso de Belatecep, 1 semana. Hasta el momento, no se han reportado interacciones con el Eculizumab. Por otra parte, si se utilizara globulina anti-humana después de la administración de IMLIFIDASA, es posible que se detecten anticuerpos que han sido degradados por la enzima, lo que podría dar lugar a un falso positivo en el resultado del crossmatch.

NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO (ECULIZUMAB)

Diversos estudios han explorado el uso de eculizumab como tratamiento desensibilizador, de los que podemos extraer los siguientes resultados:

- El uso de eculizumab parece reducir la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos en receptores con crossmatch positivo y depósitos C4d+ en la biopsia, con una incidencia del 15% frente al 100% sin eculizumab (31).
- No hay aumento de episodios de rechazo agudo humoral tras la suspensión de eculizumab (32).
- A un año del trasplante, no hay diferencias significativas en función renal con respecto a no utilizar eculizumab (33).
- A un año, no hay diferencias significativas en supervivencia del injerto, glomerulopatía del trasplante o función renal en receptores crossmatch positivo no tratados con eculizumab (33).
- Parece que eculizumab no protege frente a glomerulopatía del trasplante en receptores con DSA clase II con BFXM elevados (31,32,33,34).
- A los 5 años de seguimiento, no hay diferencias significativas en supervivencia del receptor entre crossmatch positivo tratados o no tratados con eculizumab y crossmatch negativo (34).

NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO (ECULIZUMAB)

- El ABMR crónico es la principal causa de pérdida del injerto en estos pacientes hiperinmunizados CM positivo frente a su donante (85-100%), pese a producirse un descenso de DSA significativo al año del trasplante (34).
- En un estudio multicéntrico, el uso de eculizumab se asoció con una menor incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos y una supervivencia del paciente y del injerto a los 36 meses del 91,5-98% y 83,4-91,8% respectivamente (35).
- La supervivencia a 5 años en receptores crossmatch positivo tratados con eculizumab fue del 97% (34).
- Eculizumab demostró un buen perfil de seguridad, con un 8.4% de SAE relacionados en general con infecciones y sin diferencias significativas con grupos control (35).
- Eculizumab podría ser útil en la profilaxis contra el daño por AMR en pacientes hiperinmunizados con crossmatch positivo frente a su donante.

NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO (INHIBIDORES C1-Q)

Hasta la fecha, el estudio más relevante que ha explorado este tratamiento, incluye solo 20 pacientes, randomizados 1:1 a tratamiento con inhibidor de C1q o placebo, todos ellos con crossmatch por citometría positiva frente a su donante y sometidos a desensibilización con IGIV, rituximab y plasmaféresis en algunos casos hasta 180 días antes del trasplante renal. El fármaco de estudio o placebo se administró postrasplante cada 2 semanas (7 dosis) (36). Los resultados se resumen a continuación:

- Un paciente en el grupo de C1-INH frente a 2 pacientes en el grupo de placebo desarrollaron efectos adversos graves, pero ninguno estaba relacionado con el fármaco del estudio.
- La función retardada del injerto se desarrolló en 1 sujeto del grupo de C1-INH y en 4 del grupo de placebo.
- Los niveles de C1-INH aumentaron con el tratamiento de C1-INH. Los niveles de C3 y C4 también aumentaron significativamente en el grupo de C1-INH en comparación con el grupo de placebo.
- Ningún paciente tratado con C1-INH desarrolló AMR durante el estudio. Dos pacientes desarrollaron AMR después del estudio. Tres pacientes del grupo de placebo desarrollaron AMR, uno durante el estudio.
- Se redujeron los anticuerpos específicos del donante C1q+ en 2 pacientes tratados con C1-INH, mientras que los niveles de DSA de inmunoglobulina G mostraron una disminución de la unión para ambos grupos.
- En general, la reducción de anticuerpos y el uso de C1-INH pueden ser útiles para prevenir el rechazo mediado por anticuerpos, pero se necesitan más estudios controlados para confirmarlo.

NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DE INTERLEUKINA-6 (IL-6)

Para la elaboración de este documento se valoraron los resultados de 2 estudios realizados con inhibidores de IL-6.

El primer estudio evaluó a 20 pacientes altamente sensibilizados (PRAc $\geq 50\%$) que recibieron clazakizumab antes del trasplante renal (37), con los siguientes resultados:

- El tratamiento con clazakizumab redujo significativamente los niveles de anticuerpos específicos del donante (DSA) en comparación con el grupo control.
- La mayoría de los pacientes (92%) en el grupo de tratamiento con clazakizumab lograron una reducción de DSA suficiente para proceder con el trasplante.
- La incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento fue baja y no hubo eventos adversos graves relacionados con el medicamento.
- Los pacientes que recibieron clazakizumab tuvieron una tasa de éxito del trasplante del 91%, en comparación con el 75% en el grupo control.
- Los pacientes que recibieron clazakizumab también tuvieron una mayor supervivencia del trasplante a largo plazo en comparación con el grupo control.

NUEVOS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DE INTERLEUKINA-6 (IL-6)

El segundo estudio evaluó la seguridad y eficacia de tocilizumab, en combinación con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en 10 pacientes con PRAc \geq 50%, historia de eventos sensibilizantes y suficiente tiempo en lista de espera para permitir ofertas frecuentes de donantes fallecidos (38) con pruebas cruzadas positivas y anticuerpos específicos del donante (DSA) que prohibían el trasplante. Resultados:

- El tratamiento con tocilizumab e IVIG resultó en una reducción significativa de los niveles de DSA.
- El 90% de los pacientes que recibieron tocilizumab e IVIG lograron una reducción de DSA suficiente para proceder con el trasplante.
- El tratamiento fue generalmente seguro y bien tolerado, con una baja incidencia de eventos adversos graves relacionados con el medicamento.
- Los pacientes que recibieron tocilizumab e IVIG también tuvieron una mayor supervivencia del trasplante a largo plazo en comparación con el grupo control.

NUEVOS TRATAMIENTOS: CONCLUSIONES

- La administración de un inhibidor del proteosoma, Bortezomib, reduce la formación de células plasmáticas productoras de DSA en pacientes sensibilizados (39). **EVIDENCIA BAJA.**

Esta reducción podría favorecer una menor producción de DSA y con ello favorecer el efecto de la plasmaféresis sobre el nivel de anticuerpos (26). **EVIDENCIA BAJA.**

La desensibilización basada en inhibidor del proteosoma reduce de forma importante y mantenida los niveles de DSA, lo que puede ser una alternativa a la desensibilización basada en Inmunoglobulina intravenosa (39,26). **EVIDENCIA BAJA.**

Bortezomib en monoterapia en pacientes hipersensibilizados produce una reducción moderada de DSA sin lograr negativizar la XMCFB, siendo la tolerancia mala (27). **EVIDENCIA BAJA.**

- **Recomendación:** En base a los datos disponibles no se recomienda el uso de bortezomib como tratamiento desensibilizador.

NUEVOS TRATAMIENTOS: CONCLUSIONES

- El tratamiento combinado de IMLIFIDASA e inmunosupresores permite el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados o con crossmatch positivo. Aunque el tratamiento con IMLIFIDASA es prometedor, la calidad actual de la evidencia es baja, por lo que no se puede recomendar en este momento como tratamiento desensibilizador.
- No se recomienda el uso de Eculizumab por tratamiento desensibilizador. **EVIDENCIA MODERADA.**
- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de inhibidores de C1q como tratamiento desensibilizador.
- A pesar de los resultados prometedores con el uso de fármacos inhibidores de IL-6, actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de inhibidores de IL-6 como tratamiento desensibilizador.

DESENSIBILIZACIÓN EN TRASPLANTE PEDIÁTRICO

Existe muy poca evidencia sobre las pautas de desensibilización en trasplante pediátrico, ya que clásicamente se ha asumido que las pautas utilizadas en adultos se pueden aplicar en el trasplante pediátrico. Como motivo de esta revisión, valoramos algunos estudios centrados en los resultados de la desensibilización HLA en población pediátrica. A continuación, se describen los resultados de estos estudios.

1. Management of sensitized pediatric patients prior to renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2016 (40).

- Incluyó 4 pacientes con anticuerpos anti-HLA positivos y crossmatch positivo o negativo.
- Todos los pacientes recibieron tratamiento desensibilizador con Bortezomib, Rituximab, IgIV y/o plasmaféresis.
- Ninguno de los pacientes desarrolló rechazo mediado por anticuerpos durante el seguimiento.

2. Desensitization protocol enabling pediatric crossmatch-positive renal transplantation: successful HLA-antibody-incompatible renal transplantation of two highly sensitized children. *Pediatr Nephrol.* 2017 (41).

- Se evaluaron 2 pacientes que recibieron tratamiento desensibilizador con plasmaféresis e IgIV antes del trasplante.
- Ninguno de los pacientes desarrolló rechazo mediado por anticuerpos en un seguimiento de 1 a 2 años.

DESENSIBILIZACIÓN EN TRASPLANTE PEDIATRICO

3. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. *Pediatr Nephrol.* 2023 (42).

- Se comparó la supervivencia del injerto entre 6 pacientes tratados con desensibilización y 711 pacientes sin desensibilización.
- Todos los pacientes recibieron trasplante renal de donante vivo o fallecido.
- Los pacientes tratados con desensibilización tuvieron una tasa de supervivencia del injerto del 100%.
- Los pacientes sin desensibilización tuvieron una tasa del 96%, lo que sugiere un beneficio potencial del tratamiento desensibilizador en la prevención del rechazo mediado por anticuerpos.

DESENSIBILIZACIÓN EN TRASPLANTE PEDIATRICO: CONCLUSIONES

- La decisión de proceder a la terapia de desensibilización requiere la evaluación del riesgo inmunológico de la pareja receptor-donante (40). **RECOMENDACIÓN.**
- El uso de PF + IvG parece ser eficaz en este tipo de pacientes (41,42). **EVIDENCIA BAJA.**
- Se debe intentar la realización de trasplante renal cruzado en niños sensibilizados. **RECOMENDACIÓN.**
- Si no es posible se recurre a un programa de desensibilización. **RECOMENDACIÓN.**
- Es necesario seguir investigando estrategias que eviten la sensibilización en los niños. **RECOMENDACIÓN.**
- Se necesitan estudios controlados para establecer el régimen o los regímenes de desensibilización más adecuados. **RECOMENDACIÓN.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, et al. Five-Year Outcomes in Living Donor Kidney Transplants With a Positive Crossmatch. *American Journal of Transplantation*. 2013 Jan;13(1):76–85.
2. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the Risk of Incompatible Kidney Transplantation: A Multicenter Study. *American Journal of Transplantation*. 2014 Jul;14(7):1573–80.
3. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Aug;21(8):1398–406.
4. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):940–50.
5. Meneghini M, Melilli E, Martorell J, Revuelta I, Rigol-Monzó E, Manonelles A, et al. Combining Sensitive Crossmatch Assays With Donor/Recipient Human Leukocyte Antigen Eplet Matching Predicts Living-Donor Kidney Transplant Outcome. *Kidney International Reports*. 2018 Jul;3(4):926–38.
6. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. *Am J Transplant*. 2005 Feb;6(2):346–51.
7. Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, Malek S, Mah H, Tullius S. Renal Transplantation in Patients With Positive Lymphocytotoxicity Crossmatches: One Center's Experience. *Transplantation*. 2008 Jul 15;86(1):96–103.

8. Rostaing L, Congy N, Aarnink A, Maggioni S, Allal A, Sallusto F, et al. Efficacy of immunoadsorption to reduce donor-specific alloantibodies in kidney-transplant candidates. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr;13 Suppl 1:201–6.
9. Morath C, Beimler J, Opelz G, Scherer S, Schmidt J, Macher-Goeppinger S, et al. Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients enabled by peritransplant immunoadsorption and anti-CD20 therapy: Immunoadsorption for crossmatch-positive living donor transplantation. *Transplant International*. 2012 May;25(5):506–17.
10. Noble J, Metzger A, Naciri Bennani H, Daligault M, Masson D, Terrec F, et al. Apheresis Efficacy and Tolerance in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplantation. *JCM*. 2021 Mar 23;10(6):1316.
11. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28;365(4):318–26.
12. Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, Ferreiro T, Ribera R, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología*. 2017 Nov;37(6):638–45.
13. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine*. 2016 Feb;95(5):e2635.
14. Jordan SC, Tyran D, Stablein DM, McIntosh M, Vo A. Study 2: evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the National Institutes of Health IG02 trial. *Transplantation Reviews*. 2003 Oct;17(4):S34.

15. Marfo K, Ling M, Bao Y, Calder B, Ye B, Hayde N, et al. Lack of Effect in Desensitization With Intravenous Immunoglobulin and Rituximab in Highly Sensitized Patients. *Transplantation*. 2012 Aug 27;94(4):345–51.
16. Vo AA, Choi J, Cisneros K, Reinsmoen N, Haas M, Ge S, et al. Benefits of Rituximab Combined With Intravenous Immunoglobulin for Desensitization in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):312–9.
17. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, Outcomes, and Cost-Effectiveness of Desensitization Using iViG and Rituximab. *Transplantation*. 2013 Mar 27;95(6):852–8.
18. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2010 May 15;89(9):1095–102.
19. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, Anglicheau D, Timsit MO, Martinez F, et al. Combined Posttransplant Prophylactic IVIg/Anti-CD 20/Plasmapheresis in Kidney Recipients With Preformed Donor-Specific Antibodies: A Pilot Study. *Transplantation*. 2010 Jun 15;89(11):1403–10.
20. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JPD, Martinez F, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2440–8.
21. Kumar D, Fattah H, Kimball PM, LeCorchick S, McDougan FA, King AL, et al. Post-transplant Desensitization for Deceased Donor Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience. *Clin Transpl*. 2016;32:143–51
22. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, et al. Peritransplant Immunoabsorption: A Strategy Enabling Transplantation in Highly Sensitized Crossmatch-Positive Cadaveric Kidney Allograft Recipients. *Transplantation*. 2005 Mar 27;79(6):696–701.
23. Bartel G, Wahrmann M, Regele H, Kikić Ž, Fischer G, Druml W, et al. Peritransplant Immunoabsorption for Positive Crossmatch Deceased Donor Kidney Transplantation: Immunoabsorption for Positive Crossmatch Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010 Sep;10(9):2033–42.

24. Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, de Boccardo G, Sehgal V, et al. Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies. *CJASN*. 2008 Jul;3(4):1160–7.
25. Diwan TS, Raghavaiah S, Burns JM, Kremers WK, Gloor JM, Stegall MD. The Impact of Proteasome Inhibition on Alloantibody-Producing Plasma Cells In Vivo. *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):536–41.
26. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Girnita A, Walsh RC, et al. Prospective Iterative Trial of Proteasome Inhibitor-Based Desensitization: Proteasome Inhibitor-Based Desensitization. *American Journal of Transplantation*. 2015 Jan;15(1):101–18.
27. Moreno Gonzales MA, Gandhi MJ, Schinstock CA, Moore NA, Smith BH, Braaten NY, et al. 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1222–7.
28. Huang E, Maldonado AQ, Kjellman C, Jordan SC. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. *American J Transplantation*. 2022 Mar;22(3):691–7.
29. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation*. 2021 Aug;105(8):1808–17.
30. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):442–53.
31. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal Complement Inhibition Decreases Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Renal Transplant Recipients: Terminal Complement Inhibition Decreases Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*. 2011 Nov;11(11):2405–13.
32. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2876–88.

33. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive Crossmatch Kidney Transplant Recipients Treated With Eculizumab: Outcomes Beyond 1 Year: Late Outcomes After Eculizumab. *American Journal of Transplantation*. 2015 May;15(5):1293–302.
34. Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, Cornell LD, Everly M, Gandhi MJ, et al. Long-term outcomes of eculizumab-treated positive crossmatch recipients: Allograft survival, histologic findings, and natural history of the donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019 Jun;19(6):1671–83.
35. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2865–75.
36. Vo AA, Zeevi A, Choi J, Cisneros K, Toyoda M, Kahwaji J, et al. A Phase I/II Placebo-Controlled Trial of C1-Inhibitor for Prevention of Antibody-Mediated Rejection in HLA Sensitized Patients. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):299–308.
37. Vo AA, Huang E, Ammerman N, Toyoda M, Ge S, Haas M, et al. Clazakizumab for desensitization in highly sensitized patients awaiting transplantation. *American J Transplantation*. 2022 Apr;22(4):1133–44.
38. Vo AA, Choi J, Kim I, Louie S, Cisneros K, Kahwaji J, et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor–Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2356–63.
39. Diwan TS, Raghavaiah S, Burns JM, Kremers WK, Gloor JM, Stegall MD. The Impact of Proteasome Inhibition on Alloantibody-Producing Plasma Cells In Vivo. *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):536–41.
40. Pirojsakul K, Desai D, Lacelle C, Seikaly MG. Management of sensitized pediatric patients prior to renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2016 Oct;31(10):1691–8.
41. Adamusiak AM, Stojanovic J, Shaw O, Vaughan R, Sebire NJ, Drage M, et al. Desensitization protocol enabling pediatric crossmatch-positive renal transplantation: successful HLA-antibody-incompatible renal transplantation of two highly sensitized children. *Pediatr Nephrol*. 2017 Feb;32(2):359–64.
42. Hew EY, Kessar N, Stojanovic J, Jones H, Christian M, Edwards A, et al. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):529–35.



Organizado por:



Con la colaboración de:

