



Vol. 72 • Núm. 2
Marzo-Abril • 2018
pp 133-140

Recibido: 03/12/2017
Aceptado: 25/02/2018

Artículo de revisión

Trasplante cruzado y ABO incompatible. Cambio en el panorama tradicional de trasplante renal en México

Lucino Bahena Carrera*

* Myr. M.C., adscrito al Gabinete de Trasplante y Diálisis Peritoneal del Hospital Central Militar. Nefrólogo con Alta Especialidad en Nefrología e Inmunología del Trasplante en el Hospital Valle de Hebrón, Barcelona, España. Maestría en Administración Hospitalaria. Maestría en Investigación Clínica en Trasplante por la Universidad de Barcelona.

RESUMEN

Existen numerosos estudios que demuestran la superioridad en términos de sobrevida y calidad de vida del trasplante como terapia de sustitución renal en comparación con hemodiálisis y diálisis peritoneal. A nivel nacional y mundial las listas de espera aumentan desproporcionadamente en relación con el número de trasplantes realizados. Los diferentes gobiernos deben instituir medidas para garantizar la autosuficiencia de órganos en cada país, como los programas de intercambio de donantes y el ABOi, recursos ya probados en diferentes partes del mundo con adecuada seguridad y efectividad que pueden mejorar el índice de trasplantes ante alguna barrera inmunológica de la pareja donante-receptor.

Palabras clave: Trasplante renal, ABOi, trasplante renal cruzado, lista de espera, donante.

Donor exchange programs and ABO incompatible transplant. Change in the traditional view of kidney transplantation in Mexico

ABSTRACT

There are numerous studies that demonstrate the superiority in terms of survival and quality of life of the transplant as a renal replacement therapy compared with hemodialysis and peritoneal dialysis. National and global waiting lists increase disproportionately in relation to the number of transplants performed and the different governments should institute measures to guarantee the self-sufficiency of organs in each country and does the donor exchange programs and the ABOi resources already tested in different parts of the world with adequate safety and effectiveness that can improve the rate of transplants when there is some immunological barrier of the donor-recipient pair.

Key words: Kidney transplantation, ABOi, donor exchange programs, wait list, donor.

La historia del trasplante renal inicia con Mathieu Jaboulay, quien llevó a cabo el primer xenotrasplante registrado en 1906, implantando el riñón de un cerdo en el codo izquierdo de una mujer con síndrome nefrótico.

Sin embargo, la historia ha dado a los doctores Murray, Merrill y Harrison el crédito de haber realizado con éxito el primer trasplante renal de un gemelo a otro con insuficiencia renal en la ciudad de Boston, Estados Unidos, el 23 de diciembre de 1954.¹

En nuestro país sólo nueve años después, en 1963, los doctores Federico Ortiz Quezada, Manuel

Quijano Narezo y Manuel Flores Izquierdo realizaron el primer trasplante renal, en el que fuera el Centro Médico Nacional (Siglo XXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

La historia en el Hospital Central Militar (HCM) en temas de trasplante inició en noviembre de 1992 y hasta la fecha se han realizado 830 trasplantes, de éstos, 80.7% proviene de donantes vivos relacionados o no genéticamente y el resto de donantes cadavéricos.

El creciente número de enfermos renales crónicos que requieren sustitución de la función renal, el

aumento de la sensibilización de los receptores ante sus posibles donantes directos (familiares o de su comunidad), la política nacional en la que 70% de los trasplantes son de donante vivo, la mayor supervivencia del injerto demostrada cuando éste proviene de donantes no cadavéricos, la existencia de donantes altruistas y la necesidad de maximizar el recurso de obtención de órganos y su adecuada distribución para un bien común social hacen necesario iniciar y perpetuar programas que permitan superar las barreras inmunológicas entre el receptor y su donante.

Según datos del CENATRA (Centro Nacional de Trasplante) al 31 de diciembre de 2016 había 12,477 enfermos renales a nivel nacional en lista de espera, habiéndose realizado 3,028 trasplantes renales ese año, de los cuales 71.26% fueron de donante vivo. Al tercer trimestre de 2017 la misma institución publicó que la lista de espera creció a 13,633 pacientes;² estos datos significan que, al igual que en Estados Unidos, las listas de espera se incrementan, mientras que el aumento del número absoluto de trasplantes renales permanece estable.

Este problema de salud ha sido parcialmente subsanado en países como Estados Unidos y España mediante un crecimiento en el número de trasplantes renales provenientes de donantes cadavéricos; sin embargo, se han buscado otras estrategias para disminuir esa brecha entre la oferta-demanda de órganos renales, siendo éstas el trasplante con intercambio de donantes o llamado cruzado y el ABOi (ABO incompatible).

Trasplante renal cruzado

Si bien en algunos países como Estados Unidos se admite la figura del donante altruista (conocido como «buen samaritano» en España), en la mayoría de los países occidentales la donación de donantes vivos es dirigida, esto es: el donante vivo dona su riñón a un paciente concreto, pudiendo existir incompatibilidad ABO o HLA (*Human Leukocyte Antigen*) (ya sea que la prueba cruzada entre donante y receptor sea positiva por sensibilización del receptor frente a ciertos antígenos de leucocitos del donante que pueden determinar un rechazo inmediato del injerto tras el trasplante) con el receptor. Como solución a esa voluntad de donación, Rapaport propuso en 1986 la posibilidad de que a pacientes que no puedan recibir un riñón de su donante, se les dé la posibilidad de intercambiar los donantes de manera que cada uno de los receptores reciba un riñón compatible y los donantes realicen su deseo de donar.³

Internacionalmente, el primer procedimiento real de intercambio se realizó en Corea del Sur en 1991, seguido de Europa en 1999 y luego en Estados Unidos en 2000, la lenta aceptación se debió principalmente a consideraciones éticas y legales. En México se publicó en medios de comunicación el primer trasplante renal cruzado a inicios de 2016 y a finales de 2017 se realizó el segundo, ambos por el Hospital Juárez de México.

Cuffy MC et al. presentan una interesante clasificación de las parejas donante-receptor: compatibles, cuasi-incompatibles e incompatibles. Desde una perspectiva clínica, los pares cuasi-incompatibles e incompatibles se beneficiarán del intercambio de parejas, mientras que los pares compatibles no tienen un claro beneficio de la participación de este intercambio *a priori*.⁴

Desde su inicio, este programa de intercambio de donantes tiene varias modalidades:⁵

1. Intercambio por pares, entre dos pares con incompatibilidades recíprocas. Ésta es la modalidad más simple y puede aumentarse *n*-intercambios (ciclos) (*Figuras 1 y 2*).
2. Cadenas de donante inespecífico o donación de pares de dominó. Puede realizarse mediante cadenas extendidas no simultáneas de donantes altruistas, las cuales reclutan «donantes puente» que en lugar de donar a la lista de espera de donantes fallecidos como el último donante en una cadena, pueden continuar esta cadena en un momento posterior (*Figuras 3 y 4*).
3. Intercambio de listas. Se inicia la cadena con un intercambio de listas, en las que el primer paciente de la cadena no recibe un trasplante directamente, sino que se le da prioridad en la lista de espera de donantes fallecidos para un futuro riñón, que es generalmente un riñón de sangre tipo O. El último donante de la cadena nuevamente facilita el trasplante a un paciente en la lista de espera (*Figuras 5 y 6*).
4. Donación de intercambio altruistamente desequilibrado. Puede dar como resultado un mayor número de trasplantes con mejor calidad. Sin embargo, esta forma de intercambio es éticamente complicada, ya que implica pedirles a parejas, que por lo demás son adecuadas, que intercambien riñones con extraños (*Figura 7*).
5. Desensibilización combinada. El programa de intercambio de donantes y la desensibilización a menudo han sido vistos como estrategias competitivas para trasplantar pares incompatibles,

pero más recientemente se les ha considerado complementarias. El subconjunto de candidatos que están muy o moderadamente sensibilizados con donantes de tipo sanguíneo O son muy difíciles de combinar con un par compatible en programas de intercambio de donantes (*Figura 8*).

Pham TA et al. publicaron en 2017 un artículo en el que 81.8% de las parejas inscritas en su programa cruzado fueron exitosamente trasplantadas en un tiempo promedio de 157 días, asimismo explican que el hecho de tener un registro local simplifica la logística del trasplante y ayuda a tomar decisiones inmunológicas con criterios únicos, puesto que el laboratorio de inmunología reporta los estudios de manera estandarizada.⁶

Respecto a la longitud de la cadena para intercambio de riñones, KlerK M et al. analizaron el programa de trasplante alemán cruzado, el cual tenía un *pool* de 312 parejas registradas y demostró que la longitud óptima de la cadena para los programas de intercambio renal de donantes vivos es tres. Las cadenas más largas, con su carga logística inherente, no conducen a un número significativamente mayor de trasplantes.⁷

Modalidades de intercambio de donantes renales

Aun con el programa de trasplante cruzado a nivel nacional en Estados Unidos o Europa, los pacientes hipersensibilizados sólo encuentran un cruce adecuado en alrededor de 15%, permaneciendo en lista de espera periodos más largos o inclusive fallecen esperando un trasplante renal. Una solución para estos pacientes en particular es ingresar a la pareja a un programa cruzado con desensibilización del/los receptores (*Figura 8*). En este contexto de pacientes hipersensibilizados, Blumberg JM et al. publicaron en 2013 una cohorte de 22 pacientes hipersensibilizados, a quienes se les realizó trasplante renal cruzado (12 con anticuerpos donante específicos [DSA] y 10 sin DSA), en el grupo con DSA se aplicó desensibilización con inmunoglobulinas pretrasplante y se realizó prueba cruzada (XM). El grupo con DSA tuvo tres eventos de rechazo agudo humoral (RAH), pero no fue estadísticamente diferente del grupo no DSA ($p = 0.22$). La creatinina al año fue mejor en el grupo no DSA con p significativa y la sobrevida del injerto y del paciente fue de 100% en ambos.⁸

Ya existe literatura de este tipo de programa en población pediátrica. Sypek MP et al. publicaron en

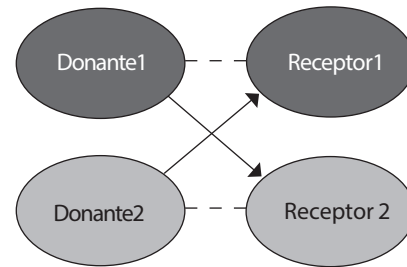


Figura 1. Cadena de circuito cerrado de 2 pares.

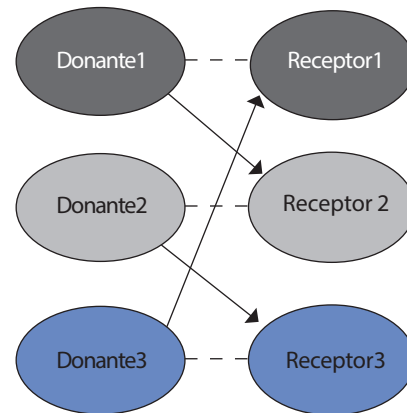


Figura 2. Cadena de circuito cerrado de 3 pares.

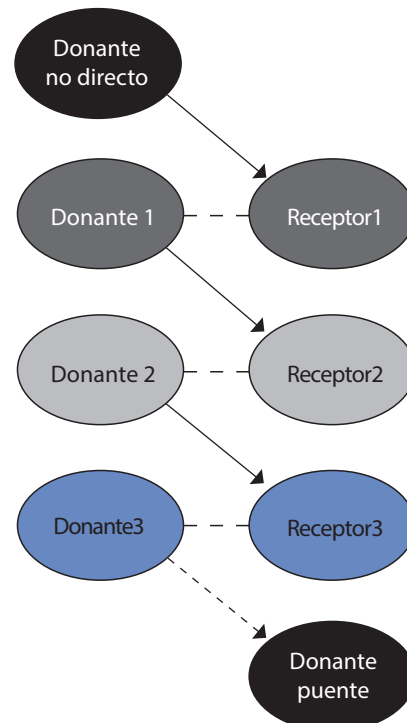


Figura 3. Donación en dominó con donante puente.

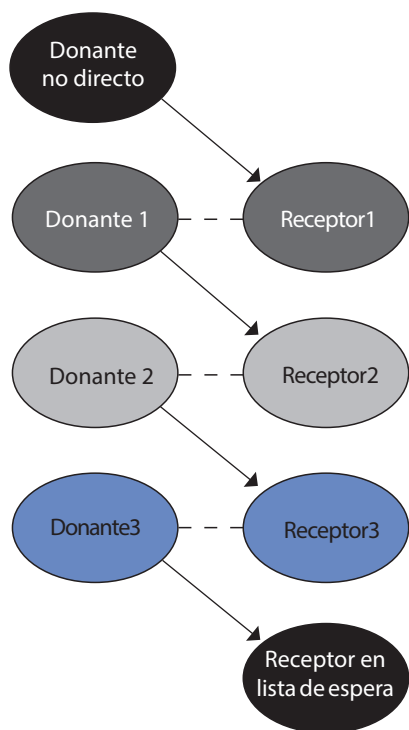


Figura 4. Donación en dominó con donante no directo.

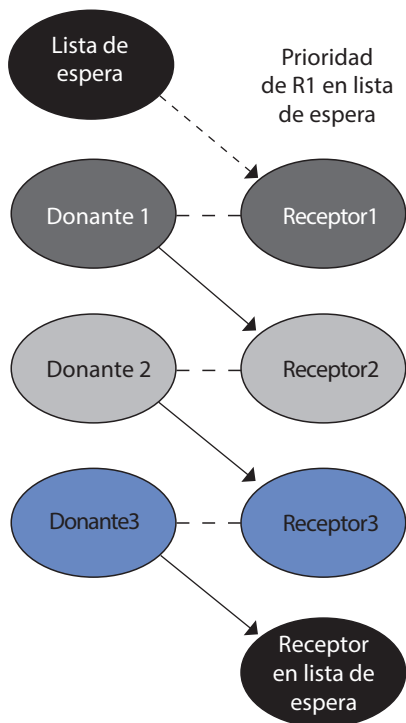


Figura 5. Cambio de lista.

2016 la experiencia del registro nacional australiano con el programa de intercambio de trasplante renal pediátrico. Reportan siete trasplantes con una media de 173 días desde el registro hasta su trasplante y de 229 días cuando el paciente estuvo hipersensibilizado. El seguimiento fue de hasta 54 meses y con tasa de filtración glomerular (TFG) 46-94 mL/min/m²SC. Todos tuvieron ganancia inmunológica y uno de ellos fue finalmente trasplantado con un donante ABOi.⁹

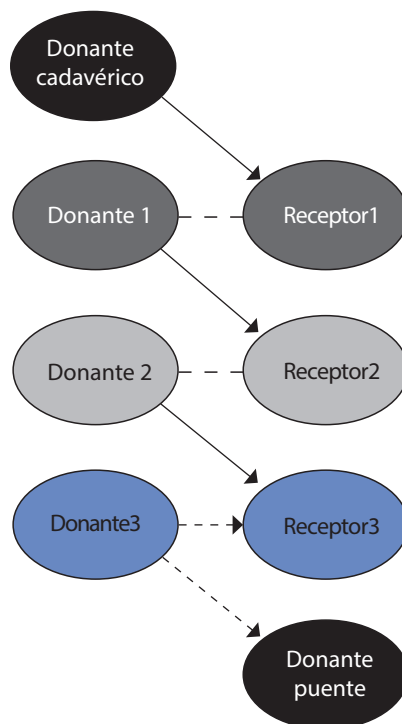


Figura 6. Donante cadavérico iniciando cadena.

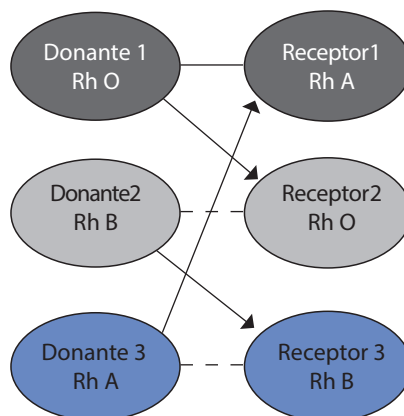


Figura 7. Pareja altruista desequilibrada.

Trasplante ABOi

Otra forma de superar la barrera inmunológica entre el donante-receptor es el trasplante de grupo sanguíneo diferente para efectos de trasplante de órganos, el grupo sanguíneo O es un donante universal y el grupo AB es un receptor universal.

En poblaciones pioneras de este tipo de trasplante, como la japonesa y estadounidense, se ha estimado que este tipo de programas puede incrementar potencialmente el *pool* de donantes de vivos hasta en 30%.¹³

El primer trabajo publicado que demuestra que es posible realizar un trasplante con incompatibilidad ABO data de 1974, en el cual se realizaron 21 trasplantes renales de donante cadáver grupo A2 y receptores del grupo O, sin episodios de rechazo y con una supervivencia comparable a trasplantes ABO compatibles (ABOc) (Verter).¹⁴ Aproximadamente 20% de la población caucásica expresa el subtipo A2 y esto es especialmente relevante, ya que estos individuos expresan pequeñas cantidades de antígeno A (comparados con el subtipo A1) que explica el bajo riesgo inmunológico y los buenos resultados al realizar trasplantes ABOi con este tipo de donantes. Trabajos posteriores confirmaron estos buenos resultados iniciales (en donantes A2-receptores O), enfatizaron la importancia de tener títulos bajos de isoaglutininas para obtener buenos resultados y estimularon el desarrollo de protocolos de acondicionamiento a fin de eliminar o reducir de manera sustancial los anticuerpos anti-A/B para poder realizar este tipo de trasplante con garantías de éxito.¹⁵

En Japón se iniciaron los programas de trasplante renal ABOi en 1989¹⁶ y posteriormente, hacia mediados de los años 90, se establecieron también en Estados Unidos y Europa.¹⁷

En un estudio retrospectivo en Estados Unidos en el que se realizaron 738 trasplantes ABOi entre 1995 y 2009 la supervivencia del injerto fue 94.1, 89.6 y 72.9% a uno, tres y cinco años postrasplante respectivamente.¹⁸ El protocolo sueco, que fue el primero en establecer el acondicionamiento con rituximab en el año 2001, mostró una supervivencia comparable con el programa de trasplante de donantes vivos Verter (97% ABOi comparado con el grupo control Verter 95%).¹⁹ Un estudio en Alemania (Freiburg), en el que aplican el protocolo sueco desde 2004, muestra una supervivencia del injerto de 100% a uno, tres y cinco años postrasplante;²⁰ excelentes resultados que se confirman en el seguimiento a 10 años de la misma cohorte con una supervivencia de 95%, comparable

con la cohorte control Verter (ABOi n = 95, supervivencia 95% vs. Verter n = 245, supervivencia 89%, p = 0.5). Estos resultados están corroborados por la reciente publicación de la *Collaborative Transplant Study* (CTS) que recoge los resultados a tres años de 1,420 trasplantes ABOi procedentes de 101 centros, donde la supervivencia es comparable con los trasplantes ABOc.²¹

Durante estos años los tratamientos de acondicionamiento han ido variando y existen diferentes protocolos publicados en la literatura, pero en general todos ellos se basan en las siguientes premisas: preacondicionamiento de la respuesta de linfocitos B, eliminación extracorpórea de isoaglutininas e inmunosupresión pretrasplante y postrasplante. Las principales diferencias entre los distintos protocolos publicados incluyen el momento y la dosis de administración de rituximab, la utilización de terapias de inducción, de diferentes técnicas para remover las isoaglutininas (principalmente plasmaféresis vs. inmunoadsorción específica o no específica) o el uso de inmunoglobulinas endovenosas.

Todos los protocolos tienen como principal objetivo llegar al trasplante con la mínima titulación posible de isoaglutininas²² y los umbrales a partir de los cuales es aceptable realizar el trasplante se han establecido de forma empírica y varían en función del centro entre 1:4 y 1:16. No existe evidencia en cuanto al beneficio de remover las isoaglutininas de forma preventiva una vez realizado el trasplante, por lo que la práctica habitual en los diferentes centros es realizar recambios plasmáticos a demanda en función de los títulos de isoaglutininas.²³

En cuanto a la población pediátrica, Stojanovic J et al. publicaron en 2017 la experiencia con 11 niños trasplantados ABOi comparándolos con 50 ABOc, utilizando desensibilización personalizada en función de los títulos de isoaglutininas pretrasplante. Sólo en los pacientes con títulos > 1:8 usaron inmunoadsorción (IA) o plasmaféresis (PF) con doble filtro. La sobrevida del injerto fue de 100% en el grupo ABOi y de 98% en ABOc con p > 0.05; respecto a los rechazos, hubo 9% en el primer grupo y 24% en el grupo ABOc; la TFG a los tres años fue de 61 mL/min/1.73 m².²⁴

La experiencia a nivel nacional con este tipo de trasplante es muy limitada, en mayo de 2016 se realizó el primer trasplante ABOi en el Hospital México, hasta el momento con éxito.

Dada la experiencia acumulada y la evidencia existente, que se traduce con buenos resultados a corto y largo plazo principalmente gracias a la efec-

tividad de las estrategias de acondicionamiento, el trasplante ABOi es una alternativa eficaz y segura para pacientes seleccionados que opten por esta posibilidad y/o que no puedan acceder a otras opciones de trasplante.

Conclusión

Los programas de trasplante renal cruzado y ABOi han demostrado su eficacia y seguridad en diferentes partes del mundo. El inicio y fortalecimiento de estas modalidades no convencionales de trasplante renal en México aumentará el número de donantes vivos al promover una mejora en la autosuficiencia de órganos, reducir la lista de espera y disminuir la mortalidad de los enfermos renales crónicos.

El sector salud debe modificar a mediano plazo las políticas nacionales para implementar estos programas en los diferentes institutos dedicados al trasplante renal y coordinar su adecuado funcionamiento para que en México, al igual que en Estados Unidos, España y Asia, sean exitosos. Dentro del ejército mexicano, en el HCM es momento de iniciar estos programas bajo un adecuado protocolo y manejo de recursos humanos y económicos.

Asimismo, promover la cultura de donación de órganos tanto de donante vivo como cadavérico es parte fundamental para aumentar de manera sustancial el índice de trasplantes entre la población nacional y quizás lograr la modificación a la legislación que permita la donación presunta al morir, sea esto en conjunto con las modalidades de trasplante descritas, a fin de subsanar un problema nacional de salud como la enfermedad renal crónica, la cual desde el punto de vista económico consume un porcentaje considerable de recursos del presupuesto nacional destinado a la atención médica.

REFERENCIAS

- Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation: principles and practice*. 7 ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2014. pp. 1-8.
- CENATRA [Internet]. México: Estadísticas. 2017. Available in: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/245082/1ersemestre2017.pdf>
- Akkina SK, Muster H, Steffens E, Kim SJ, Kasiske BL, Israni AK. Donor exchange programs in kidney transplantation: rationale and operational details from the north central donor exchange cooperative. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (1): 152-158.
- Cuffy MC, Ratner LE, Siegler M, Woodle ES. Equipoise: ethical, scientific, and clinical trial design considerations for compatible pair participation in kidney exchange programs. *Am J Transplant*. 2015; 15 (6): 1484-1489.
- Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (8): 1276-1285.
- Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017; 31 (1): 29-34.
- De Klerk M, Van Der Deijl WM, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. The optimal chain length for kidney paired exchanges: an analysis of the Dutch program. *Transpl Int*. 2010; 23 (11): 1120-1125.
- Blumberg JM, Gritsch HA, Reed EF, Cecka JM, Lipshutz GS, Danovitch GM et al. Kidney paired donation in the presence of donor-specific antibodies. *Kidney Int*. 2013; 84 (5): 1009-1016.
- Sypek MP, Alexander SI, Cantwell L, Ierino FL, Ferrari P, Walker AM et al. Optimizing outcomes in pediatric renal transplantation through the Australian paired kidney exchange program. *Am J Transplant*. 2017; 17 (2): 534-541.
- Yüçetin L, Tilif S, Keçecioglu N, Yanik Ö, Özkan A, Eroğlu A et al. Paired exchange kidney transplantation experience of Turkey. *Transplant Proc*. 2013; 45 (3): 860-863.
- Kute VB, Patel HV, Shah PR, Modi PR, Shah VR, Rizvi SJ et al. Past, present and future of kidney paired donation transplantation in India. *World J Transplant*. 2017; 7 (2): 134-143.
- Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite JR Jr, Woodle ES. Ethics of a paired-kidney-exchange program. *N Engl J Med*. 1997; 336 (24): 1752-1755.
- Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27 (1): 1-8.
- Brynger H, Rydberg L, Samuelsson B, Blohmé I, Lindholm A, Sandberg L. P Renal transplantation across a blood group barrier—'A2' kidneys to 'O' recipients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983; 19: 427-431.
- Rydberg L, Breimer ME, Samuelsson BE, Brynger H. Blood group ABO-incompatible (A2 to O) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serologic, and biochemical approach. *Transplant Proc*. 1987; 19 (6): 4528-4537.
- Kawami H, Shiramizu T, Mori Y, Yayama T, Yonemura T, Oka N et al. A clinical case of ABO-incompatible living renal transplantation. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1990; 91 (8): 1044-1047.
- Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, Kraus ES et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation*. 2009; 87 (8): 1246-1255.
- Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012; 93 (6): 603-609.
- Tyden G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. 2007; 83 (9): 1153-1155.
- Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A 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): 3778-3786.
- 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 ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation*. 2015; 99 (2): 400-404.
22. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10 (5): 1247-1253.
23. Geyer M, Donauer J, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Wisniewski U et al. Preemptive postoperative antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation*. 2007; 84 (12 Suppl): S40-S43.
24. Stojanovic J, Adamusiak A, Kessaris N, Chandak P, Ahmed Z, Sebire NJ et al. Immune desensitization allows pediatric blood group incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2017; 101 (6): 1242-1246.

Dirección para correspondencia:

Lucino Bahena Carrera

Av. Periférico s/n,

Col. Lomas de Sotelo, 11200,

Del. Miguel Hidalgo, Cd. de México.

E-mail: bahena.nefro@gmail.com