



Caso clínico

Trasplante renal ABO incompatible. Reporte de un caso

ABO incompatible renal transplantation. Case report

Lucino Bahena-Carrera,* Héctor Faustino Noyola-Villalobos,† Enrique Jiménez-Chavarría,‡
Marco Antonio Loera-Torres,‡ César Ulises Ramírez-Salgado,§ Carlos Miguel Muñoz-Arce,‡
Isabel Mora-Mendoza,|| Francisco Silva-Urbano¶

* Gabinete de Nefrotrasplante.

† Servicio de Cirugía de Trasplante.

‡ Servicio de Nefrología.

§ Servicio de Patología.

|| Servicio de Patología.

¶ Departamento de Banco de Sangre.

Hospital Central Militar

RESUMEN

Introducción: Setenta por ciento de los trasplantes renales a nivel nacional provienen de donantes vivos. En España y México existe hasta 30% de incompatibilidad del receptor con su donante. En Japón se inició de manera formal los programas de trasplante renal ABOi en 1989 y después, hacia mediados de los años 90, se establecieron también en Estados Unidos y Europa. **Caso clínico:** Masculino de 28 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis crónica en 2018. El caso para trasplante fue aceptado por el Comité de Trasplante del Hospital Central Militar en marzo de 2019. Los estudios preoperatorios fueron: hemoglobina 9 g/dL, leucocitos $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinina 17.4 mg/dL, urea 190 mg/dL, título basal de isoaglutininas contra A de 1:16. Se acondicionó con rituximab y dos sesiones de plasmaféresis con aplicación de inmunoglobulina postplasmaféresis. El tiempo de isquemia caliente fue de 27 min. La inducción fue con anti CD-25, tacrolimus, ácido micofenólico y esteroide; fue egresado el noveno día con creatinina de 1.2 mg/dL, Hb 6.8 g/dL, leucocitos $7,100 \times 10^3/\mu\text{L}$, niveles de tacrolimus 6.3 ng/mL e isoaglutininas de 1:2. Los estudios a 90 días postrasplante con creatinina de 1.1 mg/dL, Hb 13.9 g/dL e isoaglutininas de 1:2 y tasa de filtración glomerular de 90 mL/min/1.73 m²SC; ha cursado sin complicaciones quirúrgicas, médicas o infecciosas.

Palabras clave: Trasplante renal ABO incompatible, isoaglutininas, acondicionamiento, plasmaféresis, rituximab.

ABSTRACT

Introduction: 70% of kidney transplants nationwide come from living donors. In Spain and Mexico there is up to 30% incompatibility of the recipient with his donor. In Japan, ABOi kidney transplant programs were formally initiated in 1989 and later in the mid-1990s they were also established in the United States and Europe. **Clinical case:** A 28-year-old male with a diagnosis of chronic kidney disease secondary to chronic glomerulonephritis in 2018. The case for transplantation was accepted by transplant committee of the Central Military Hospital in April 2019. The preoperative studies were: hemoglobin 9 g/dL, leukocytes $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinine 17.4 mg/dL, urea 190 mg/dL, basal isoagglutinin titer against A of 1:16. The preconditioning therapy was with rituximab and 2 plasmapheresis sessions with post-plasmapheresis immunoglobulin application. Warm ischemia time of 27 min. The induction was with anti CD-25, tacrolimus, mycophenolic acid and steroid, the patient was discharged on the ninth day with 1.2 mg/dL creatinine, Hb 6.8 g/dL, leukocytes $7,100 \times 10^3/\mu\text{L}$, tacrolimus levels 6.3 ng/mL and 1:2 isoagglutinins. Post-transplant 90-day laboratories with creatinine of 1.1 mg/dL, Hb 13.9 g/dL, isoagglutinins of 1:2 and glomerular filtration rate of 90 mL/min/1.73 m²SC; he has been without surgical, medical or infectious complications.

Keywords: ABO incompatible kidney transplantation, isoagglutinins, preconditioning therapy, plasmapheresis, rituximab.



INTRODUCCIÓN

En España¹ y México existe hasta 30% de incompatibilidad del receptor con su donante. En Japón, se iniciaron de manera formal los programas de trasplante renal ABOi en 1989.² Dentro de las terapias de reemplazo renal, el trasplante es el tratamiento con más costo-efectividad, que mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad en los enfermos renales.³ Según datos del CENATRA hasta el término del primer semestre de 2019 había 15,939 enfermos renales en lista de espera, habiéndose realizado 1,378 trasplantes a nivel nacional en el mismo periodo del año.⁴ La opción más rápida de tener acceso a un trasplante es contar con un donador vivo; sin embargo, en nuestro país alrededor de 30% de los receptores tienen un donante ABO o HLA incompatible.⁵

Se han realizado diferentes maniobras para incrementar el número de donantes como la aceptación de donantes cadavéricos con criterios expandidos.⁶ Otra forma de aumentar las opciones de trasplante para poder abastecer un mayor número de pacientes es potenciar los programas de trasplante de donante vivo. Una buena opción en esta situación es la de ingresar en el programa de donación renal cruzada; no obstante, en aquellos casos en que el cruce no se produzca después de diferentes intentos (debido a complejidad inmunológica o falta de parejas que alimenten el *pool*) o el paciente no quiera optar por esta opción, una buena alternativa es realizar un trasplante ABO incompatible (ABOi).⁷

El primer trabajo publicado que demostró la posibilidad de realizar un trasplante ABOi fue en 1974, donde se describió 21 trasplantes renales de donante cadavérico grupo A2 y receptores del grupo O, sin episodios de rechazo y con una supervivencia comparable a trasplantes ABO compatibles (ABOc).⁸

CASO CLÍNICO

Receptor: paciente masculino mexicano de 28 años de edad, peso 63 kg, talla 1.63 m, con índice de masa corporal (IMC) 23.7 kg/m², de grupo sanguíneo y Rh O+ con diagnóstico de enfermedad renal crónica G5 KDI-GO secundaria a glomerulonefritis crónica a finales de 2018 por el servicio de nefrología del Hospital Central Militar quien inició hemodiálisis el mismo año mediante la colocación de catéter Permacath yugular derecho.

Durante su historia nefrológica no recibió hemotransfusiones e inició el protocolo pretrasplante en octubre de 2018, ingresó al programa cruzado intrahospitalario en diciembre del mismo año sin encontrar un

donante compatible, por lo que en marzo de 2019 fue autorizado por los comités de bioética y de trasplante del Hospital Central Militar el protocolo de trasplante renal ABOi aprobándose el caso clínico ante el comité interno de trasplante.

El donador fue su hermano, hombre de 31 años de edad, grupo sanguíneo A1, con peso de 83 kg, talla 1.73 m, IMC de 27.7 kg/m² y con los siguientes estudios de laboratorio del protocolo de trasplante renal: Hb 16.8 g/dL, leucocitos 7,100 × 10³/μL, glucosa 104 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, urea 30 mg/dL, ácido úrico 8.4 mg/dL, colesterol 138 mg/dL, triglicéridos 76 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 3.8 mmol/L, CMV IgG+, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, VIH neg. Angiotomografía que describe riñón izquierdo 10.1 × 5.1 cm con dos arterias renales y dos venas renales, el riñón derecho 10.4 × 5.2 cm y con una arteria renal y dos venas renales. El tipaje HLA: A02, A02, B35, B52, DRβ1 13, DRβ1 14, DQβ1 03:01, DQβ1 03:01.

Los estudios del protocolo de receptor: parathormona intacta 555.8 pg/mL, CMV IgG+, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, VIH neg. Ecocardiograma con FEVI 43%, PSAP 60 mmHg, ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica e insuficiencia mitral ligera. La cistouretrografía miccional con capacidad vesical total de 450 mL, sin datos de reflujo vesicoureteral ni orina residual; tipaje HLA de baja resolución A02, A24, B35, B39, DRβ1 16, DRβ1 08, DQβ1 04, DQβ1 03, prueba cruzada por citolinfotoxicidad (XM CDC) compatible en ambas clases, HLAm 0A/1B/2DR. Los títulos de isoaglutininas basales contra A fueron de 1:16.

Se inició el acondicionamiento en el día -21 con aplicación de 500 mg de rituximab IV. Se realizaron sesiones de plasmaféresis en los días -3 y -1 con aplicación de 200 mg/kg/peso de inmunoglobulina humana postplasmaféresis. Dentro de los estudios paraclínicos un día previo: hemoglobina 9 g/dL, leucocitos 6,870 × 10³/μL, plaquetas 185 × 10³/μL, glucosa 77 mg/dL, creatinina 17.4 mg/dL, urea 190 mg/dL, sodio 138 mmol/L, potasio 5.2 mmol/L, calcio 10.1 mg/dL. En el día -7 fue iniciado tacrolimus XL a dosis de 0.15 mg/kg/dosis. El trasplante fue realizado el 23 de abril de 2019 con inducción intraoperatoria de 20 mg de basiliximab, no hubo complicaciones en el acto quirúrgico, con un tiempo de isquemia caliente de 27 min. El Doppler renal a las 24 horas con índices de resistencias normales (*Figura 1*).

Se completó inmunosupresión con ácido micofenólico 720 mg c/12 horas y esteroide intravenoso 200 mg el día +1 postrasplante, después se inició *tapering* del

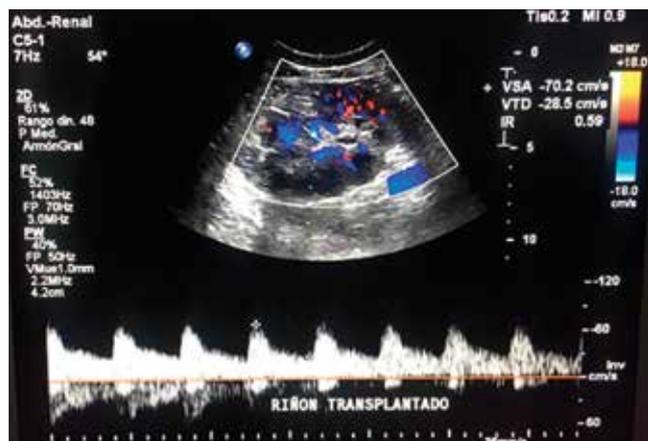


Figura 1: Doppler del injerto renal a las 24 horas postrasplante con IR 0.59.

esteroide hasta iniciar 20 mg vía oral c/24 horas en el día +5 postrasplante; en el día +4 fue aplicada la segunda dosis de 20 mg intravenosa de basiliximab. Recibió un día de ceftriaxona profiláctica a dosis de un gramo intravenoso c/12 horas. Se titularon isoaglutininas cada 48 horas hasta el alta hospitalaria. El paciente fue egresado en el día +9 sin complicaciones con hemoglobina 6.8 g/dL, leucocitos de $7,100 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $267 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinina 1.2 mg/dL, urea 42.8 mg/dL, nivel de tacrolimus (FK) de 6.3 ng/mL y título de isoaglutininas de 1:2.

Al mes del trasplante fue disminuido el ácido micofenólico a 360 mg vía oral cada 12 horas. El protocolo interno de trasplante indica disminuir el esteroide a 15 mg c/24 horas en el día +61. El catéter Permacath fue retirado el 7 de mayo de 2019 sin complicaciones. Se ha mantenido con profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol y completó profilaxis contra citomegalovirus con valganciclovir a dosis de 450 mg vía oral cada 12 horas por tres meses, me-

dicamentos que se iniciaron desde el día +5 postrasplante, manteniéndose sin alguna complicación médica o infecciosa al día +90 con los siguientes estudios de laboratorio: hemoglobina 13.9 g/dL, leucocitos $7,400 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $278 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 82 mg/dL, creatinina 1.1 mg/dL, urea 49.2 mg/dL, colesterol 134 mg/dL, sodio 142 mmol/L, potasio 5.4 mmol/L, calcio 10.1 mg/dL, proteinuria de 0 mg/dL en el examen general de orina, nivel de FK de 8.8 ng/mL y tasa de filtración glomerular (TFG) de $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2\text{SC}$. Las últimas isoaglutininas fueron de 1:2 en el día +49 (Tabla 1).

En el día +30 se realizó biopsia renal de protocolo la cual fue valorada según Banff 2017: 12 glomérulos con g0, cg0, i-IFTA-0, ci0, ct0, i0, t0, ptc0, ah0, cv0, v0. Se reportó la tinción para SV40 negativa y se encontró depósito C4d3 positivo difuso en los capilares peritubulares, hallazgos típicos en el trasplante ABOi.

DISCUSIÓN

Scurt FG y colaboradores publicaron en Lancet que a pesar del progreso en los protocolos de desensibilización y la optimización de los procedimientos de los trasplantes ABOi, se encontró un exceso de mortalidad y pérdida de injertos renales en comparación con los ABOc dentro de los primeros tres años después del trasplante. Sólo los resultados a largo plazo después de cinco años produjeron tasas de supervivencia y función de órganos equivalentes entre los dos grupos de receptores.⁹

De Weerd AE y Betjes MGH demostraron en un metaanálisis que 1,346 trasplantados renales ABOi tuvieron buenos resultados, aunque menor supervivencia a un año (96% versus 98%, $p < 0.001$), mayor mortalidad por infecciones, mayor rechazo agudo mediado por anticuerpos comparados contra 4,943 ABOc.¹⁰ Nuestro paciente no ha presentado evento de rechazo, ni infecciones.

Tabla 1: Evolución bioquímica.

Parámetro	Abril 23, 19	Abril 24, 19	Abril 26, 19	Mayo 2, 19	Mayo 16, 19	Mayo 30, 19	Junio 11, 19	Junio 25, 19	Julio 4, 19	Julio 22, 19
Hemoglobina (g/dL)	9.0	8.0	6.2	6.8	7.0	8.4	9.7	11	13.5	13.9
Leucocitos (cel/mm ³)	4,460	12,170	5,620	7,100	4,500	6,000	9,280	12,570	15,950	7,400
Urea (mg/dL)	190	60.7	34.2	42.8	36.4	40.7	40.7	34	49.2	49.2
Creatinina (mg/dL)	17.4	6.3	1.7	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.6	1.1
Glucosa (mg/dL)	77	90	82	83	91	83	85	104	79	82
Proteinuria EGO (mg/dL)	300	15	15	15	0	0	0	0	0	0
Tacrolimus (ng/mL)	–	–	–	6.3	6.1	6.7	–	9.8	7.1	8.8
Isoaglutininas (basal 1:16)	1:2	1:2	1:2	1:2	1:4	1:2	1:2	–	–	–

Masutani K y su grupo describieron en 327 pacientes trasplantados renales (226 ABOc y 101 ABOi) que los hallazgos histológicos en las biopsias por protocolo a los tres y 12 meses fueron intergrupos similares al analizar la inflamación túbulo-intersticial, IFTA, rechazo mediado por células T e inflamación microvascular sin encontrar significancia estadística.¹¹ En la biopsia por protocolo, el injerto del paciente se encuentra con Banff de 0 en todos los ítems.

Respecto al funcionamiento del injerto, el mismo Masutani K reportó una TFG a los tres meses de 54.1 ± 16.4 mL/min/1.73 m²SC en el grupo ABOc versus 52.1 ± 13.7 en el grupo ABOi. La TFG del injerto del paciente presentado es mayor a tres meses postrasplante que lo reportado en la literatura.

Desde el inicio del trasplante ABOi los tratamientos de acondicionamiento han evolucionado y existen diferentes protocolos publicados basándose en las premisas del preacondicionamiento de la respuesta de las células B, la eliminación extracorpórea de isoaglutininas e inmunosupresión postrasplante; las principales diferencias incluyen el momento y la dosis de administración de rituximab, el tipo de terapia de inducción usada, la utilización de plasmaféresis o inmunoadsorción específica o no específica y la aplicación o no de inmunoglobulinas endovenosas y su dosis.

Con la introducción del rituximab prácticamente se ha abandonado la práctica de realizar esplenectomía de forma sistemática, con resultados de supervivencia del injerto a los tres años del trasplante comparables con ambos métodos (> 95%).¹²

En el Hospital Universitario Karolinska introdujeron la utilización de columnas de adsorción específicas para antígenos A o B (Glycosorb ABTM, Glicorex) con la ventaja de no extraer otros tipos de inmunoglobulinas ni factores de la coagulación. Sin embargo, este método tiene el inconveniente de encarecer de forma sustancial el proceso, ya que las columnas están diseñadas para un sólo uso.¹³ En el caso presentado se utilizó rituximab y únicamente plasmaféresis pretrasplante para el acondicionamiento.

El objetivo de estos protocolos es realizar el trasplante con la mínima titulación posible de isoaglutininas.¹⁴ Los umbrales a partir de los cuales es aceptable realizar el trasplante varían en función del centro y se encuentran entre 1:4 y 1:32. No existe evidencia en cuanto al beneficio de remover las isoaglutininas postrasplante preventivamente, realizándose esta práctica en cada hospital en función de los títulos y del funcionamiento del injerto.¹⁵ En nuestro caso, los títulos con los que se realizó el trasplante fueron de 1:2.

La experiencia a nivel nacional, representada hasta la fecha por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», de trasplantes en este tipo es muy limitada y con éxito adecuado hasta el momento. El Hospital Central Militar, se une a estos centros como promotor de esta modalidad de trasplante renal.

CONCLUSIÓN

Debido a la evidencia existente, fundamentada en los buenos resultados a corto y largo plazo, y a la efectividad de las estrategias de acondicionamiento, el trasplante renal ABOi es una alternativa eficaz y segura para pacientes seleccionados que decidan optar por esta posibilidad y/o no tengan opción de ingresar al programa cruzado. A pesar del aumento modesto de los costos¹⁶ del trasplante renal ABOi, estos gastos se justifican y compensan a mediano-largo plazo al evitar las complicaciones y la mortalidad propia de la diálisis.

REFERENCIAS

1. Guirado L. El donante incompatible en el trasplante renal de donante vivo. *Nefrología*. 2010; 30: 94-99.
2. Kawami H et al. A clinical case of ABO-incompatible living renal transplantation. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1990; 91: 1044-1047.
3. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018; 18: 1168-1176.
4. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/476798/1erSemestre2019.pdf>.
5. Martínez CP et al. Reporte de la primera cadena de trasplante renal en México. *Nefrología*. 2019; 39 (4): 439-454.
6. Port FK et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002; 74: 1281-1286.
7. Montgomery RA, Simpkins CE, Segev DL. New options for patients with donor incompatibilities. *Transplantation*. 2006; 82: 164-165.
8. Brynner H et al. Renal transplantation across a blood group barrier—"A2" kidneys to "O" recipients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983; 19: 427-431.
9. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BM, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 393 (10185): 2059-2072.
10. De Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible kidney transplant outcomes a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 1-10.
11. Masutani K et al. 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.
12. Tanabe K et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor

- transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 2009; 162: 61-74.
13. Tyden G et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005; 5: 145-148.
 14. Tobian AA et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1247-1253.
 15. Geyer M et al. Preemptive postoperative antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation*. 2007; 84: 40-43.
 16. Axelrod D 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.

Correspondencia:

Lucino Bahena-Carrera

E-mail: freeholler_luck@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx