



## Sección 25

doi: 10.35366/93501

# Trasplante renal ABO incompatible

ABO-incompatible kidney transplantation



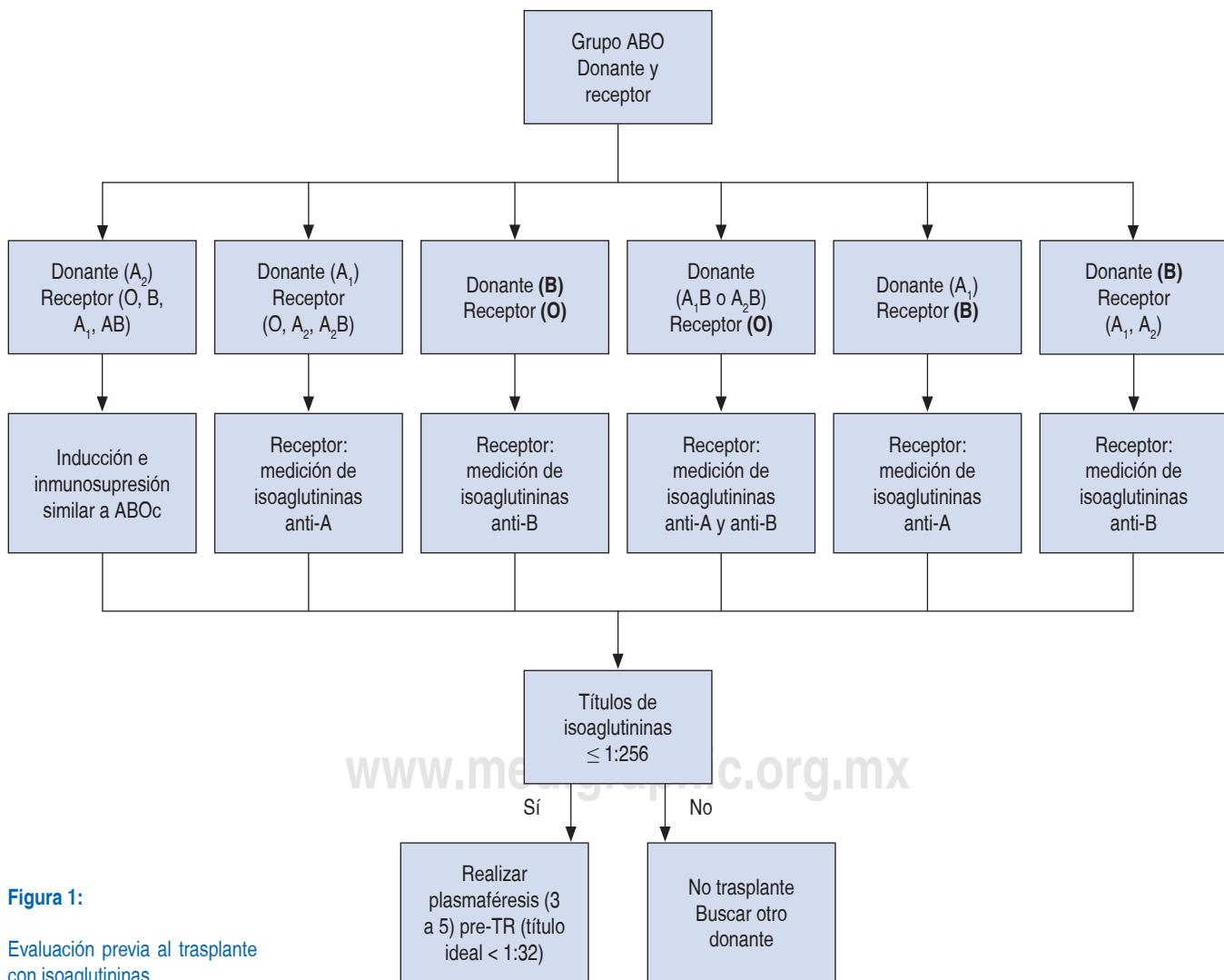
Idalia Parra-Ávila\*

\* Nefróloga del trasplante. Servicio de Trasplantes, Clínica de Especialidades. Unidad Médica de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán, IMSS.

1. El trasplante ABO incompatible es una opción para:
  - 1.1 Pacientes que tienen que esperar varios años para recibir un injerto renal de donante fallecido, altamente sensibilizados o para aquéllos que no tienen acceso a un programa de donación «pareada» o en «dominó».
  - 1.2 Se considera como obligatorio realizar la determinación del grupo ABO y subtipos de A (cuando aplique) en donante y en receptor de trasplante renal.
2. Se considera como obligatorio realizar medición pretrasplante de títulos de isoanticuerpos de IgG del grupo ABO en receptores de trasplante renal, se sugiere por lo menos una determinación previo al trasplante (máximo de tres meses) (*Figura 1*).
  - 2.1 En receptores O, B, A<sub>2</sub>B y A<sub>1</sub>B con donante A<sub>2</sub>, se recomienda dar inducción e inmunosupresión similar a ABO compatible.
  - 2.2 En receptores O, B, A<sub>2</sub>B o A<sub>2</sub> con donante A<sub>1</sub>, determinar títulos de isoanticuerpos anti-A.
  - 2.3 En receptores O, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, con donante B, determinar títulos de isoanticuerpos anti-B.
  - 2.4 En receptores O con donante A<sub>1</sub>B o A<sub>2</sub>B, determinar títulos de isoanticuerpos anti-A y anti-B.
3. Se sugiere que los títulos de isoanticuerpos pretrasplante estén por debajo de 1:32; en caso de títulos mayores se realizarán sesiones de plasmaderesis (tres a cinco pretrasplante) acorde a los títulos basales. Receptores con títulos basales mayores a 1:256, contraindicar el trasplante y buscar otro donador.
  - 3.1 La medición postrasplante de los títulos de isoanticuerpos se recomienda sea al día siete y 14, posterior cada dos semanas los primeros tres meses postrasplante. Los títulos de isoanticuerpos se deben mantener idealmente por debajo de 1:8 y 1:16 en la primera y segunda semana postrasplante, respectivamente.
  - 3.2 En caso de presentar un incremento acelerado de los niveles de isoanticuerpos se sugiere valorar la realización de plasmaderesis postrasplante (el número de sesiones será acorde a los títulos).
  4. El esquema de inmunosupresión será acorde al tipo de riesgo inmunológico pretrasplante.
    - 4.1 Se recomienda administrar rituximab 500 mg IV de dos a cuatro semanas previas al trasplante y verificar la depleción de linfocitos B CD19+ (< 10 células); de lo contrario, dar una segunda dosis (500 mg) de siete a 14 días después de la primera dosis.
    - 4.2 Es deseable que la inducción sea acorde al riesgo inmunológico (ver algoritmo de riesgo inmunológico y terapia de inducción).
    - 4.3 Se sugiere que la inmunosupresión de mantenimiento se inicie siete días previos al trasplante bajo las siguientes recomendaciones:
      - a) Tacrolimus: iniciar a dosis de 0.1 mg/kg/día, buscando niveles 10-15 ng/mL al primer mes; 8-15 ng/mL del segundo al sexto mes y a partir del séptimo entre 8-10 ng/mL.
      - b) Micofenolato de mofetil: 500 mg c/12 h (iniciar a los siete días pretrasplante), 1 g c/12 h los primeros 15 días postrasplante y después 500 mg c/8 h a partir del día



16. Si se utiliza ácido micofenólico, 360 mg c/12 h (iniciar a los siete días pretrasplante), 720 mg c/12 h los primeros 15 días postrasplante y después 360 mg c/8 h a partir del día 16 postrasplante.
- c) Prednisona: 5 mg c/24 h (iniciar a los siete días pretrasplante). Metilprednisolona 12 mg/kg (día 0), 250 mg (día +1 a +3), posteriormente prednisona 60 mg (día +4 a +6), 20 mg (día +7 a +15), 15 mg (día +16 a +30), 10 mg (día +31 a +45) y 5 mg a partir del día 46.
5. En el seguimiento postrasplante se recomienda:
- 5.1 Realizar detección de anticuerpos antidoador específico (luminex) de manera anual y en caso de disfunción del injerto con sospecha de evento inmunológico.
- 5.2 Realizar biopsias de protocolo (preimplante, al tercer y doceavo mes).
- 5.3 Vigilar la función renal estrechamente: al menos una vez por semana (primer mes), al menos cada dos semanas (segundo y tercer mes), mensual (del cuarto al doceavo mes) y trimestral a partir del primer año.
- 5.4 Vigilar títulos de isoaglutininas, principalmente las primeras dos semanas posttrasplante. Los títulos se deben mantener por debajo de 1:8 y 1:16 en la primera y segunda semana postrasplante, respectivamente.



6. Se sugieren realizar medidas de profilaxis similares a las adoptadas en ABO compatible.
7. Se recomienda que cada comité interno de trasplante informe a través del Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (RNT) sobre la realización de trasplante renal ABO incompatible en su centro de trasplante.

## TRASPLANTE RENAL ABO INCOMPATIBLE

Tradicionalmente las barreras inmunológicas para un trasplante exitoso han sido la presencia de anticuerpos anti-HLA, con prueba cruzada positiva (citotoxicidad mediada por complemento) y la incompatibilidad por grupo sanguíneo ABO, donde la presencia de isohemaglutininas preformadas, (anticuerpos con actividad intrínseca para aglutinar eritrocitos), también tienen la capacidad de desencadenar un rechazo hiperagudo del injerto renal.<sup>1</sup>

En el año 1900 Karl Landsteiner<sup>2</sup> describió el sistema ABO, en el que los antígenos A, B y H son oligosacáridos que se expresan en la superficie de los eritrocitos, células endoteliales, túbulos, glomérulos y otro tipo de células.<sup>3</sup> El gen ABO se localiza en el cromosoma 9, posee tres alelos (A, B y O), el alelo A genera el antígeno A mediante un proceso catalítico realizado por la enzima transferasa A que añade un residuo de N-acetilgalactosamina (GalNAc) al antígeno H. El alelo B genera el antígeno B mediante la enzima transferasa B que añade un residuo de D-galactosa al antígeno H. El alelo O difiere del alelo A por una delección de guanina G en la posición 261, lo cual se traduce en un cambio de lectura y se produce una proteína que carece de actividad transferasa.<sup>4</sup> Las isohemaglutininas son anticuerpos naturales (IgG) que reaccionan ante antígenos ABO ajenos. Esta reactividad inicia desde etapas tempranas de la vida y se incrementa a lo largo del tiempo, se cree que es debido a polisacáridos localizados en la membrana celular de bacterias de la microbiota normal.<sup>5</sup>

En 1955 se reportó por primera vez la experiencia de una serie de casos de trasplante renal (TR) ABO incompatible (ABOi); sin embargo, los desenlaces fueron desalentadores debido a que ocho de 10 injertos resultaron no funcionales secundario a rechazo hiperagudo a pocos días del trasplante.<sup>6</sup> Fue hasta 30 años después cuando el grupo de Guy Alexandre, a principios de 1980, considerados como pioneros en el programa de TR ABOi, desarrollaron un método de desensibilización, introduciendo por primera vez el uso de plasmáferesis con el objetivo de disminuir los títulos de anticuerpos

anti-A y anti-B y esplenectomía al tiempo del trasplante con el fin de reducir el riesgo de rechazo humorar. La inmunosupresión de inducción fue con globulina antilinfoцитaria y de mantenimiento con ciclosporina, esteroide y azatioprina, reportando una supervivencia del injerto de 75 y 88% del paciente al año del trasplante.<sup>7</sup> Es así que se establecen las bases para un protocolo de desensibilización en trasplante ABOi, cobrando popularidad en centros de trasplante de Japón, donde desde 1989 se han realizado más de 1,000 TR ABOi, alcanzando el 14% del total de TR con donante vivo.<sup>8</sup> A partir del año 2000, en Estados Unidos de América y principalmente en Europa, se introdujo la inmunoabsorción específica de los anticuerpos A/B, inmunoglobulina políclonal, anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), queda en desuso la esplenectomía y con estos avances han mejorado los desenlaces en receptores de TR ABOi.<sup>9</sup> No existe un protocolo estandarizado y cada centro de trasplante ha ido adoptando medidas de acondicionamiento, tal como se muestra en la *Tabla 1*.

El uso de rituximab en el protocolo de acondicionamiento en trasplante ABOi empezó desde 2005, sustituyendo la esplenectomía con el objetivo de depletar células B en sangre periférica y en bazo. Incluso, se ha logrado encontrar que dosis < 375 mg/m<sup>2</sup> tiene un efecto potente en la deplección de linfocitos B en bazo y sangre periférica.<sup>10</sup> En la experiencia de nuestro centro, hemos encontrado que dosis única de rituximab 500 mg puede depletar CD19+ en sangre periférica (< 10 células) en más de 80% de los pacientes los primeros seis meses postaplicación, por lo tanto, encontramos eficaz aplicar una sola dosis de 500 mg de 30 a 14 días previo al trasplante ABOi.<sup>11</sup>

El grupo A2 corresponde a 20% de los individuos de raza blanca del grupo A y es considerado como de «bajo riesgo», ya que presenta diferencias cualitativas y cuantitativas en la expresión de antígenos A en la superficie del endotelio renal,<sup>12</sup> esta barrera inmunológica es «menor» y los desenlaces en receptores O, A<sub>1</sub>,B y A<sub>1</sub>B son similares a los receptores de trasplante ABO compatible.<sup>13</sup>

En el periodo postrasplante inmediato es esperado que exista un incremento fisiológico en los títulos de isohemaglutininas y se ha descrito como parte del proceso de «acomodación» en los primeros días postrasplante sin tener un significado inmunológicamente relevante.<sup>14</sup> Existen controversias sobre el tratamiento del incremento postrasplante de los títulos de isohemaglutininas, la evidencia actual es de baja calidad estadística, por lo que no existe una recomendación sólida para establecer un punto de corte con el que se

**Tabla 1:** Protocolos de acondicionamiento e inmunosupresión en trasplante renal ABOi.

Título de isoaglutininas pretrasplante	Protocolo de acondicionamiento	Terapia inmunosupresora	Referencia
Ideal 1:8	Immunoabsorción o plasmaféresis Rituximab 400 mg (2 dosis; día -8 y -1) IgIV (0.2 g/kg) cada dos sesiones de immunoabsorción o plasmaféresis, día -4 a -1	Inducción con basiliximab o timoglobulina Tacrolimus (0.15 mg/kg/día) niveles entre 6-9 ng/mL Esteroides (metilprednisolona 500 mg intraoperatorio, 125 mg/día +1 y posterior 0.5 mg/kg/día e ir descendiendo hasta 5 mg/día al tercer mes) Everolimus 1 mg cada 12 horas, iniciar día +1. Niveles 3-5 ng/mL primeros seis meses. La suma de los niveles en sangre de everolimus y tacrolimus se mantienen entre 8-12 ng/mL MMF iniciando desde el día -10 Basiliximab Tacrolimus 0.1 mg/kg/día (niveles 10 ng/mL) desde día -7 MMF 2 g/día (día -7 a 0), 1.5 g/día (día +1 a +30), 1 g/día (> día 30) Prednisona 20 mg/día (día -7 a -1). Metilprednisolona 500 mg/día (día 0) con descenso progresivo. Prednisona 8 mg/día (día +30)	Protocolos del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal 2013. Hospital Clinic, Barcelona (pág. 464)
Ideal menor de 1:32	Plasmaféresis con doble filtración (cuatro sesiones, día -4, -3, -2, -1) Rituximab (200-500 mg/m <sup>2</sup> SC) día -7	Daclizumab 0 Tacrolimus, micofenolato de mofetil desde día -10 Esteroides desde día 0	Tanabe, K. (2007). <i>Transplantation</i> , 84 (Supplement), S4-S7
Ideal entre 1:8 a 1:32	Plasmaféresis (8), día -10, -7, -4, -1, +6, +9, +11; cada una seguida de dosis de IgIV Rituximab (día -40 y -4)	Montgomery RA y colegas, <i>Pediatr Transplantation</i> 2004. Segev y colaboradores, <i>Am J Transplant</i> 2005; 5 (10): 2570	

IgIV = inmunoglobulina intravenosa; MMF = micofenolato de mofetil.

deba iniciar el tratamiento; sin embargo, un incremento acelerado de isoanticuerpos se asocia con mayor riesgo de daño mediado por anticuerpos y pérdida del injerto.<sup>15</sup> Por lo tanto, la monitorización estrecha y el tratamiento oportuno ha demostrado ser una estrategia efectiva con impacto positivo en la supervivencia del injerto renal.<sup>16</sup>

Un metaanálisis reciente analizó los desenlaces en TR ABOi, incluyeron 26 estudios (1,340 ABOi vs 4,943 ABOc receptores) y encontraron que la supervivencia del injerto fue mayor para el grupo ABOc (ABOi 96% vs ABOc 98%) al año del trasplante (RR 0.97%; IC 95% 0.96-0.98;  $p < 0.001$ ), la muerte de origen infeccioso fue mayor en receptores ABOi (49% vs 13%;  $p = 0.02$ ) y el rechazo mediado por anticuerpos fue más frecuente en receptores ABOi (3.96; IC 95% 2.05-7.29;  $p < 0.001$ ). Estos resultados son similares a los reportados en diversos centros de trasplantes,<sup>17</sup> tal como se muestra en la *Tabla 2*.

## CONCLUSIÓN

A pesar de resultar inferior a los resultados en trasplante ABOc, los desenlaces son óptimos y es una mejor opción que permanecer en diálisis, sobre todo para pacientes en quienes se espera que pueden permanecer varios años para recibir un injerto, pacientes altamente sensibilizados y aquéllos que no tengan acceso a un programa de donación «pareada» o en «dominó».

## REFERENCIAS

1. Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2005; 19: 76-85.
2. Landsteiner K. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes [German]. *Wien Klin Wochenschr*. 1901; 14: 1132-1134.
3. Oriol R. ABH and related tissue antigens. *Biochem Soc Trans*. 1987; 15: 596-599.

**Tabla 2:** Comparación de supervivencia del injerto en trasplante ABOi en centros de trasplante en Asia, Europa y Estados Unidos.

Autor (referencia)	n	Fecha de trasplante	Supervivencia del injerto
Takashi et al. (Am J Transplant 2004 Jul; 4 (7): 1089-1096)	441	1989-2001	84% (1 año), 80% (3 años), 71% (5 años)
Ishida et al. (Am J Transplant 2007 Apr; 7 (4): 825-831)	117	2000-2004	94 % (1 año), 90% (5 años)
Tyden et al. (Transplantation 2007 May 15; 83 (9): 1153-1155)	60	2002-2006	97% (17.5 meses post trasplante renal)
Montgomery et al. (Transplantation 2009 Apr 27; 87 (8): 1246-1255)	90	1999-2007	98.3% (1 año), 92.9% (3 años), 88.7% (5 años)

4. Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*. 1990; 345: 229-233.
5. Rieben R, Bbuchs JP, Flückiger E, Nydegger UE. Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories. *Transfusion*. 1991; 31: 607-615.
6. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955; 34: 327-382.
7. Alexandre GP, Squiffllet JP, De Bruyère M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*. 1987; 19: 4538-4542.
8. Ishida H, Tanabe K, Toma H, Akiba T. Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplants. *Ther Apher Dial*. 2003; 7 (6): 520-528.
9. Thielke J, Kaplan B, Benedetti E. The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. *Semin Nephrol*. 2007; 27 (4): 408-413.
10. Toki D, Ishida H, Horita S et al. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2009; 22 (4): 447-454.
11. Marino R, Martínez-Juárez I, Marino-Vázquez L et al. Comportamiento de células CD19+ durante 12 meses postaplicación de dosis única de rituximab en pacientes con rechazo humorral: resultados clínicos e histológicos. *Rev Mex Traspl* 2018; 7 (S1): S7-S8.
12. Breimer ME, Jovall PA. Structural characterization of a blood group A heptaglycosylceramide with globo-series structure. The major glycolipid based blood group A antigen of human kidney. *FEBS Lett*. 1985; 179: 165-172.
13. Breimer ME, Molne J, Norden G, Rydberg L, Thiel G, Svalander CT. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation*. 2006; 82 (4): 479-485.
14. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Janigen B et al. An update on ABO incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015; 28: 387-397.
15. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation*. 2003; 75 (7): 971-977.
16. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant*. 2007; 7 (4): 842-846.
17. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (8): 1234-1243.

**Correspondencia:****Dra. Idalia Parra-Ávila**

E-mail: dra.idaliaparra@gmail.com