



TRABAJO FIN DE GRADO

Trasplante renal en pacientes hiperinmunes

Curso Académico 2020/2021

ANA MARÍA ALONSO ROBLES

JUAN ALONSO CABO GONZÁLEZ

Me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Juan Alonso Cabo González, facultativo especialista de área en el servicio de Urología del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, por su guía y ayuda en la realización de este trabajo, así como por fomentar mi curiosidad y mis ganas de aprender más acerca de este tema.

Además, también quiero dar las gracias al Dr. Román Hernández Gallego, facultativo especialista de área en el servicio de Nefrología en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, quien nos ha proporcionado los datos relativos a los pacientes pertenecientes al programa PATHI de este mismo hospital.

Por último, agradecer a la Universidad de Extremadura y a todos los profesionales que me han permitido formarme tanto a nivel profesional como personal, y a mi familia, quienes en parte se han formado poco a poco conmigo y me han ofrecido su apoyo, tiempo y recursos para llegar hasta el momento en el que nos encontramos hoy.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT.....	8
3. OBJETIVOS.....	9
4. INTRODUCCIÓN.....	10
4.1 TRASPLANTE RENAL	10
4.2 HISTOCOMPATIBILIDAD EN TRASPLANTE RENAL: IMPORTANCIA DEL HLA	12
5. METODOLOGÍA	14
6. RESULTADOS	15
6.1 ¿QUÉ OCURRE EN PACIENTES HIPERINMUNES O CON INCOMPATIBILIDAD AB0?	15
6.1.1 Sensibilización HLA y pruebas cruzadas	16
6.1.1.2 Métodos serológicos.....	16
6.1.1.3 Métodos moleculares basados en el ADN	17
6.1.1.4 Screening de anticuerpos anti-HLA y prueba cruzada	18
6.1.1.5 Interpretación de resultados: prueba cruzada.....	20
6.1.2 Desensibilización HLA	21
6.1.3 Incompatibilidad AB0	23
6.2 CÓMO PREVENIR Y TRATAR EL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS EN EL TRASPLANTE RENAL.....	25
6.2.1 Prevención del rechazo mediado por anticuerpos.....	26
6.2.2 Tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos.....	27
6.3. OTRAS ALTERNATIVAS: PROGRAMA PATHI	28
6.3.1 Programa PATHI: criterios para participar.....	29
6.3.2 Programa PATHI: funcionamiento y seguimiento	31
6.3.3 Resultados del programa PATHI.....	32
6.3.4 Programa PATHI en el Hospital Universitario de Badajoz.....	33
7. DISCUSIÓN.....	34
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA.....	38
10. ANEXO	41

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABOI

incompatibilidad a nivel de grupo sanguíneo, 22, 23, 24

ABMR

rechazo del injerto mediado por anticuerpos (del ingl. “antibody-mediated rejection”), 6, 7, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 33, 34, 36, 41

ACVA

accidente cerebrovascular agudo, 32

AINEs

antiinflamatorios no esteroideos, 9

CDC

citotoxicidad dependiente del complemento (del ingl. “complement-dependent cytotoxicity”), 19, 41

CDR

regiones determinantes de la complementariedad, 12

CKD-EPI

del ingl. “chronic kidney disease epidemiology collaboration”, 33, 42, 43

CMH

complejo mayor de histocompatibilidad, 11, 12

CREG

grupo de epítomos de reacción cruzada, 12

DAC

donantes en asistolia controlada, 10, 29, 31

DANC

donantes en asistolia no controlada, 32

DM

diabetes mellitus, 32

DSAs

anticuerpos donante específico (del ingl. “donor-specific antibodies”), 6, 7, 14, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 33, 34

ENDATs

transcripciones endoteliales asociadas a células (del ingl. “endothelial cell-associated transcripts”), 24

ERC

enfermedad renal crónica, 9, 10, 40

ESRD

enfermedad renal terminal (del ingl. “end-stage renal disease”), 10

HLA

antígenos leucocitarios humanos (del ingl. “human leukocyte antigens”), 3, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41

HLA-A

Antígeno leucocitario humano gen A, 11, 13, 15, 17, 35

HLA-B

Antígeno leucocitario humano gen B, 11, 13, 15, 17, 35

HLA-C

Antígeno leucocitario humano gen C, 11, 17

HLA-DP

- Antígeno leucocitario humano gen DP, 11, 17
- HLA-DQ**
Antígeno leucocitario humano gen DQ, 11, 17
- HLA-DR**
Antígeno leucocitario humano gen DR, 11, 13, 15, 17, 35
- HTA**
hipertensión arterial, 32
- IVIG**
inmunoglobulinas intravenosas, 20, 22, 26, 34, 36
- KDIGO**
del ingl. “Kidney Disease Improving Global Outcomes”, 9, 39, 40
- KPD**
trasplante renal cruzado o donación renal cruzada (del ingl. “kidney paired donation”), 20, 24, 25, 34
- MCS**
cambio de canal mediano (del ingl. “median channel shift”), 20
- ME**
muerte encefálica, 10, 29, 31, 32, 33
- MFI**
intensidad media de fluorescencia del suero (del ingl. “mean fluorescence intensity”), 18, 19, 20
- NGS**
secuenciación de nueva generación (del ingl. “next-generation sequencing”), 17
- ONT**
Organización Nacional de Trasplantes, 10, 27, 28, 30, 31, 37, 39
- PATHI**
Plan Nacional de Acceso al trasplante renal para pacientes hiperinmunizados, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39
- PCR**
reacción en cadena de la polimerasa (del ingl. “polymerase chain reaction”), 16
- PCR-SSO**
PCR que utiliza sondas de oligonucleótidos de secuencia específica (del ingl. “sequence-specific oligonucleotide polymerase chain reaction”), 16
- PCR-SSP**
PCR que utiliza cebadores específicos de secuencia (del ingl. “sequence specific priming polymerase chain reaction”), 16
- pmp**
por millón de población, 10
- PRA**
porcentaje de reactividad contra panel o panel de anticuerpos reactivos (del ingl. “panel reactive antibodies”), 17, 19, 20, 29, 30, 31, 33, 34
- r-SSO**
tipaje reverso-SSO (del ingl. “reverse sequence-specific oligonucleotide”), 16
- RT-PCR**
tipificación a tiempo real mediante PCR (del ingl. “reverse transcription polymerase chain reaction”), 16

SAB

antígenos con una única especificidad
(del ingl. "single antigen bead"), 18

SBT

tipaje basado en secuencias (del ingl.
"sequence based typing"), 17

TCMR

rechazo agudo mediado por células T
(del ingl. "acute T-cell- mediated
rejection), 27

TFG

tasa de filtración glomerular, 9, 10, 40

UCIs

Unidades de Cuidados Intensivos, 10

UNOS

del ingl. "United Network for Organ
Sharing", 13

Título. Trasplante renal en pacientes hiperinmunes

Autor. Alonso Robles, Ana María

Tutor. Cabo González, Juan Alonso

Curso Académico: 2020/ 2021

1. RESUMEN

El trasplante renal supone el mejor tratamiento disponible para combatir la enfermedad renal terminal, a pesar de las complicaciones asociadas al mismo. Sin embargo, en el caso de los pacientes hiperinmunes (aquellos que reaccionan contra más del 50-75% de los linfocitos del panel representativos de la población general) el trasplante suponía una alternativa prácticamente descartada, pues se ha comprobado que la compatibilidad HLA o histocompatibilidad entre donante y receptor juega un papel muy importante en el pronóstico y la supervivencia del paciente.

Ante este obstáculo, que en última instancia aumenta la morbimortalidad y disminuye la posibilidad de trasplante de numerosos receptores, surgieron alternativas frente al trasplante renal convencional. Entre las opciones para este tipo de pacientes destacan el trasplante renal cruzado, la inclusión del receptor en programas como el PATHI en España, el aumento de la inmunosupresión y terapias de desensibilización inmunológica HLA para reducir el número y la fuerza de los anticuerpos donante específicos (DSAs) anti-HLA, los cuales pueden terminar en rechazo del injerto mediado por anticuerpos (ABMR).

Además, también cabe la posibilidad de que se produzca incompatibilidad de grupo sanguíneo, otra circunstancia que reduce las oportunidades para encontrar un órgano adecuado. En este caso puede llevarse a cabo la conocida como desensibilización AB0, un procedimiento similar a la desensibilización HLA.

En el presente trabajo se presentan y se desarrollan las mencionadas alternativas para estos pacientes hipersensibilizados que hasta hace unos años estaban relegados a una vida sujeta a la diálisis.

Palabras clave: Trasplante Renal; Hiperinmune; Histocompatibilidad; Desensibilización Inmunológica; Inmunosupresión; Rechazo de Injerto; Incompatibilidad de grupo sanguíneo

Title. Renal transplantation in hyperimmune patients

Author. Alonso Robles, Ana María

Tutor. Cabo González, Juan Alonso

Academic Year: 2020/ 2021

2. ABSTRACT

Despite the complications that might occur, kidney transplantation is considered the best treatment available in order to combat end-stage renal disease. However, hyperimmune patients (those who react against more than 50-75% of the lymphocyte panel, representative of the general population) had no opportunity for receiving a kidney given the need of HLA matching or histocompatibility between donor and recipient. This matter plays a really important role in the patient's prognosis and survival.

To overcome this particular obstacle which ultimately increases recipients' morbidity and mortality, and diminishes the chances of transplant, a few alternatives came up against conventional kidney transplant. Among the suitable options for this kind of patients, those worth highlighting are kidney paired donation, the participation in programs such as PATHI in Spain, the increase in baseline immunosuppression and immunologic desensitization (HLA desensitization) protocols that reduce the number and the strength of donor-specific antibodies (DSAs). These are responsible for the antibody-mediated graft rejection (ABMR).

Furthermore, there may be blood group incompatibility, another situation that lessens the chances of getting an appropriate organ. In this case scenario, ABO desensitization strategies (similar to HLA desensitization protocols) can be used.

This paper will discuss these alternative therapies aimed for hyperimmune patients that, up until a few years ago, were doomed to a life completely governed by dialysis.

Keywords: Kidney Transplantation; Hyperimmune; Histocompatibility; Desensitization, Immunologic; Immunosuppression; Graft Rejection; Group Incompatibility, Blood

3. OBJETIVOS

En la presente revisión sistemática se recopila y analiza información acerca del “callejón sin salida” que suponía hace unos años la enfermedad renal crónica en pacientes hiperinmunizados, es decir, en presencia de anticuerpos anti-HLA incompatibles para la mayoría de los donantes. Esto reducía notablemente las posibilidades de trasplante renal y condenaba al paciente a depender de diálisis. Así, su calidad de vida pasaba a estar considerablemente mermada, afectando tanto a nivel físico como psicológico e incrementando la morbimortalidad asociada a la propia enfermedad de base.

Por todo ello, a lo largo de este trabajo se estudian y recogen las alternativas existentes para estos pacientes hiperinmunizados:

- Tratar de disminuir la formación de anticuerpos anti-HLA pretrasplante (reduciendo el número de transfusiones sanguíneas previas al trasplante, por ejemplo).
- Intentar mejorar la supervivencia (disminuyendo la posibilidad de rechazo mediante una selección precisa del injerto) tras el trasplante renal, para evitar así la hiperinmunización resultante en caso de requerirse otro trasplante posteriormente.
- Estudiar la sensibilización HLA específica del receptor contra las células del donante mediante la realización de pruebas cruzadas previas para así evitar la destrucción del injerto.
- Desensibilizar al paciente antes de realizar el trasplante, es decir, administrar un tratamiento combinado previo a la implantación del injerto para disminuir el número de anticuerpos anti-HLA y la posibilidad de rechazo mediado por los mismos.
- Realizar una inmunosupresión más potente una vez llevado a cabo el trasplante renal para evitar el rechazo del órgano.
- Creación de un programa a nivel nacional dirigido específicamente a estos pacientes con dificultades para encontrar y no rechazar posteriormente el injerto (programa PATHI).

4. INTRODUCCIÓN

El aparato urinario se compone de los riñones, uréteres, vejiga urinaria y uretra. Los riñones son dos vísceras retroperitoneales con forma de alubia delimitados por las vértebras T12 y L3 superior e inferiormente, respectivamente. Están relacionados con numerosas estructuras intraperitoneales y retroperitoneales, y están recubiertos por una cápsula adiposa, una fascia renal rodeándola y una capa más externa de grasa pararenal, el cuerpo adiposo pararenal (1).

En cuanto a la arquitectura renal, en el borde interno destaca el hilio renal (salida y entrada de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios renales) y la pelvis renal (extremo superior de los uréteres). Además, presentan una corteza renal externa (donde se sitúan las nefronas) y la médula renal interna (1). Las nefronas (unidad funcional del riñón) están formadas por el glomérulo (filtra la sangre) rodeado por la cápsula de Bowman, el túbulo proximal (reabsorción tubular muy selectiva), asa de Henle (reabsorción de agua, Na^+ , Cl^- y K^+), túbulo distal (reabsorción de Na^+ y Cl^- y secreción de K^+), túbulo colector, túbulo colector cortical (reabsorción de Na^+ y bicarbonato y secreción de K^+ e hidrogeniones) y túbulo colector medular (reabsorción de agua y secreción de hidrógeno).

Así, estos órganos son los encargados de producir la orina, pero también regulan el equilibrio hídrico y electrolítico, la presión arterial y el equilibrio ácido-base, y secretan eritropoyetina, producen calcitriol e incluso sintetizan glucosa. Todo esto hace que la enfermedad renal sea extremadamente importante y, por ello, el trasplante renal también (2).

4.1 TRASPLANTE RENAL

Se habla de enfermedad renal crónica (ERC) cuando una persona presenta una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o bien una TFG superior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con signos que evidencien lesión renal. Su evolución es progresiva y su carácter irreversible (pues las nefronas no tienen capacidad de regeneración) (3). Entre las principales causas de ERC destacan la diabetes, la hipertensión, la glomerulonefritis y/o pielonefritis crónica, el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), enfermedades autoinmunes y congénitas, etc (3,4). Así, la ERC puede darse por alteraciones prerrenales (baja presión de perfusión renal), renales intrínsecas (patologías de vasos, glomérulos o túbulo-intersticiales) o posrenales (obstructivas); y se categoriza según la clasificación de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global*

Outcomes) en cinco estadios según la TFG y en tres estadios según la albuminuria (lo que queda reflejado en las tablas 1 y 2 del anexo) (4).

Entre los posibles tratamientos de esta patología destaca la terapia de reemplazo renal, bien mediante diálisis o bien mediante el trasplante, siendo este último el tratamiento de elección para la enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), por la mejor calidad de vida que resulta del mismo. Los pacientes con ERC son considerados como candidatos al trasplante ante la presencia de una TFG menor de 20 ml/min/1,73 m² y/o síntomas compatibles con fallo renal terminal, o bien en el caso de ciertos tumores, traumas o nefropatías tóxicas, entre otros (3,4).

Si bien es muy importante evaluar a todos los pacientes con ESRD antes de su inclusión en la lista de espera para trasplante renal por las complicaciones asociadas al mismo, es el tratamiento que mejores resultados proporciona a largo plazo.

De acuerdo con los datos de la ONT, en 2020 el número absoluto de trasplantes renales en España descendió a 2700 (56.9 pmp). Este claro descenso en la actividad de donación y trasplante (-21'1%) con respecto a 2019 (se realizaron 3.423 trasplantes renales (72.8 pmp)) se acentuó en los meses de marzo a mayo (ambos inclusive), tanto por la saturación de UCIs por pacientes afectados por COVID 19 como por la preocupación acerca del impacto que la infección por este virus podría tener en los receptores de un trasplante. Sin embargo, en la comunidad de Extremadura en 2020 se realizaron 43 trasplantes renales en total (sumando extracciones e implantes), 4 más que en 2019, es decir, una cifra incluso mayor a pesar de la pandemia (5,6). Así, en esta comunidad la tasa de donación de órganos se mantuvo superior a la media española y las negativas a la donación se situaron por debajo de la media nacional (6,7).

Por otro lado, en esta comunidad autónoma en concreto, en 2019, de los 39 trasplantes renales realizados (incluyendo el programa PATHI), 5 riñones implantados procedían de otras comunidades y se generaron un total de 17 riñones que fueron destinados a otras comunidades (5).

En 2020 la mayor parte de los donantes a nivel nacional tenían una edad media de entre 45-59 años y la mitad de los donantes tenían más de 60 años. La mayoría de ellos eran donantes en muerte encefálica (ME). A pesar de ello, ya en 2019 el número de donantes en asistolia controlada (DAC) y donantes vivos aumentó: 335 trasplantes procedentes de donante vivo siendo además 38 de ellos AB0 incompatibles (frente a los 27 registrados en 2018). De estos 38 trasplantes renales AB0 incompatibles en 2019, 3 procedían del Hospital Universitario de Badajoz, en Extremadura. En 2020, por el contrario, 257 del total de trasplantes renales realizados procedían de un donante vivo

(casi un 10% del total, aproximadamente el mismo porcentaje que en 2019), aunque ninguno de ellos procedía de Extremadura, ya que en esta comunidad en 2020 no se realizaron trasplantes de donante vivo por la grave situación epidemiológica (5–7).

Así, en 2020, gracias al plan llevado a cabo en España para mantener la actividad del programa español de trasplantes (mediante el desarrollo de protocolos para controlar el número de donantes y receptores en relación con la COVID 19, el apoyo en la evidencia científica, las medidas llevadas a cabo para evitar la propagación de la enfermedad y las directrices a los centros para gestionar la donación), se consiguió trasplantar a 103 pacientes pertenecientes al programa PATHI (6).

A pesar de todo esto, a 31/12/2020 seguían en lista de espera de trasplante renal un total de 3.878 personas, 19 de ellas en edad infantil (6).

4.2 HISTOCOMPATIBILIDAD EN TRASPLANTE RENAL: IMPORTANCIA DEL HLA

El sistema inmunitario, encargado de la defensa del organismo, presenta un sistema conocido como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el hombre, el cual se encarga de presentar antígenos a los linfocitos T y de identificar las células propias, diferenciándolas de aquellas extrañas al organismo (8).

Este CMH resulta de vital importancia en el trasplante renal pues la compatibilidad entre el HLA de donante y receptor juega un papel determinante en la supervivencia y el pronóstico del órgano trasplantado (9).

El sistema HLA consta de cuatro millones de pares de bases localizadas en el brazo corto del cromosoma 6, donde se sitúan unos 400 genes que son heredados de forma mendeliana (y codominante) y que forman el haplotipo, siendo la suma de los dos haplotipos (uno procedente de cada progenitor) el genotipo. Así, estos genes codifican dos tipos de moléculas: CMH de clase I (loci HLA-A, HLA-B y HLA-C) y CMH de clase II (loci HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). También hay una región cercana al centrómero del cromosoma 6 llamada región de clase III (que incluye genes del complemento y del factor de necrosis tumoral, entre otros) (8,10).

Tridimensionalmente, las CMH de clase I están formadas por una cadena alfa polimórfica (formada por tres dominios externos), una región transmembrana y un dominio intracelular asociado a una cadena de beta-2 microglobulina. Estas moléculas de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan un

lugar de unión a péptidos endógenos, los cuales serán presentados a los linfocitos T CD8.

Por otro lado, las CMH de clase II son heterodímeros formados por una cadena alfa y una cadena beta extracelulares (con dos dominios extracelulares cada una), ambas con un dominio transmembrana y un dominio corto intracelular. Estas moléculas se sitúan en las llamadas “células presentadoras de antígenos” (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas) pero pueden expresarse en un mayor número de tejidos en condiciones inflamatorias. También poseen un surco de unión a péptidos que suelen ser exógenos, y que serán presentados a los linfocitos T CD4 (8,10,11).

La zona de estas moléculas HLA (tanto de clase I como de clase II) a las que puede unirse un anticuerpo se conoce como epítipo, el cual se comporta como un aloantígeno. Así, cada antígeno HLA y, concretamente cada alelo, tendrá un epítipo específico, aunque algunos alelos de los distintos loci pueden compartir un epítipo común (“público”), perteneciendo a un grupo de epítipos de reacción cruzada (CREG).

El problema en el caso del trasplante renal en relación con el sistema HLA es que este último presenta un elevado polimorfismo genético (cada locus tiene de 1000 a 5000 variantes alélicas) que hace que las probabilidades de que dos individuos compartan los mismos determinantes antigénicos sean extremadamente bajas. Sin embargo, si dos personas comparten todos los antígenos HLA se habla de individuos fenotípicamente idénticos; y si además comparten las mismas variantes alélicas serán genotípicamente idénticos (8,11).

Así, la activación del sistema inmune se produce cuando el receptor reconoce antígenos HLA del donante distintos a los propios. Concretamente hay ciertas regiones de la molécula HLA inmunogénicas, que son las que pueden desencadenar la respuesta humoral contra el injerto. Son los conocidos como “eplets”, epítipos del HLA del donante reconocidos por las “regiones determinantes de la complementariedad” (CDR) de los anticuerpos del receptor.

En el caso de que en el trasplante renal se produzca un *mismatch* (antígeno HLA presente en el órgano del donante pero ausente en el receptor) se producirá la destrucción del aloinjerto en dos fases: una primera fase de reconocimiento de las células como extrañas (bien por la vía indirecta o bien por la vía directa, procesándose o no los antígenos del donante por las moléculas CMH del receptor, respectivamente) y una segunda fase efectora en la que se activan los mecanismos para destruir el injerto (8).

Por todo ello, la donación de órganos en función de la concordancia de los HLA ha demostrado disminuir el rechazo mediado por anticuerpos, lo que mejora el pronóstico del injerto tanto a corto como a largo plazo. A pesar de que para la asignación del órgano en el trasplante renal solo se comparaban los loci HLA-A, HLA-B y HLA-DR, actualmente se tienen en cuenta el resto de loci, al igual que la proteína codificada por cada uno de sus alelos, ya que si fueran diferentes en receptor y donante se podrían generar distintas respuestas inmunológicas (9,11).

La *United Network for Organ Sharing* (UNOS) dirigió un estudio encargado de evaluar el impacto del HLA en el trasplante renal que demostró tanto un aumento de la supervivencia del injerto a los diez años en el caso de receptores de órganos HLA compatibles (52% en HLA compatibles frente a un 37% en pacientes con uno o más *mismatches*), como una disminución del riesgo de rechazo precoz del órgano en pacientes cuyos donantes fueron HLA compatibles (bajada del riesgo de fallo de injerto a la mitad).

Esta es la razón por la cual en ocasiones se realiza el “intercambio” de riñones de donantes entre distintos centros hospitalarios, pues así se consigue mejorar la compatibilidad HLA, lo que incrementa el éxito del trasplante renal y la supervivencia del receptor tanto a corto como a largo plazo. Este impacto en la sobrevida del injerto es mayor cuando el *mismatch* involucra a los 6 alelos estudiados o cuando el tiempo de isquemia fría es extremadamente elevado.

Cabe destacar también que se ha comprobado que el HLA-DR de clase II tiene un mayor impacto sobre el rechazo agudo que el HLA-A y HLA-B de clase I (9).

5. METODOLOGÍA

En la siguiente revisión bibliográfica se ha seguido un proceso metodológico estructurado en varias fases.

En un primer lugar, se ha realizado una búsqueda bibliográfica general acerca del sistema urinario y su fisiología, así como de la enfermedad renal crónica y el tratamiento de la misma mediante el trasplante renal. Posteriormente, se ha ajustado la búsqueda a bibliografía más específica de acuerdo con los objetivos del trabajo, estudiando las posibles alternativas al trasplante renal en pacientes hiperinmunes o con incompatibilidades ABO. La búsqueda se centró en encontrar soluciones para estos pacientes en los que las posibilidades de trasplante se reducen drásticamente, disminuyendo sus posibilidades de supervivencia y empeorando su calidad de vida. Así, varias de las alternativas a la “necesidad” de diálisis son técnicas como la

desensibilización HLA, o el empleo de programas de trasplante específicos como el PATHI.

En esta primera fase de búsqueda las fuentes bibliográficas utilizadas fueron obtenidas de páginas de interés científico, concretamente de PubMed y UpToDate. A través de estas bases de datos se ha recogido información de artículos publicados en revistas, capítulos de libros, ponencias e informes, la mayoría de ellos en lengua inglesa. Para la búsqueda en estas bases de datos, se emplearon las siguientes palabras clave (términos Decs): *Chronic Kidney Failure, Histocompatibility Antigens, HLA Incompatibility y Kidney Transplantation.*

Posteriormente, la búsqueda se redujo a artículos especialmente centrados en el objetivo sobre el que se desarrolla el trabajo (las diferentes posibilidades de tratamiento para estos pacientes que han agotado casi todas sus opciones), aquellos cuyo texto completo estaba disponible y que habían sido publicados recientemente (la mayor parte de la bibliografía utilizada ha sido publicada o revisada en 2020).

Ya en un segundo tiempo, se ordenó la bibliografía recopilada para estructurar la información de la manera más clara posible y, una vez estuvo planteado el índice del trabajo, se contrastó la información y se fue redactando de la manera que aquí se presenta.

6. RESULTADOS

6.1 ¿QUÉ OCURRE EN PACIENTES HIPERINMUNES O CON INCOMPATIBILIDAD AB0?

A medida que se ha ido conociendo mejor el funcionamiento de los anticuerpos anti-HLA, estos han ido cobrando una mayor importancia en el ámbito del trasplante, siendo ahora reconocidos como una de las principales causas de rechazo del injerto renal. Así, se ha comprobado que los DSAs anti-HLA preformados están asociados con el ABMR y con una peor calidad de vida (12).

Los pacientes con una alta tasa de anticuerpos frente a antígenos del sistema HLA, hipersensibilizados previamente a causa de un embarazo, una transfusión, o un trasplante anterior, se enfrentan a mayores dificultades a la hora de encontrar un donante apropiado. Por ello, para incrementar sus opciones de trasplante han surgido diferentes estrategias, como son la desensibilización HLA y la priorización de este tipo de pacientes en las listas de espera, tanto a nivel local como a nivel nacional, con programas como el PATHI.



Figura 1. Opciones de trasplante del paciente hiperinmunizado (13)

Por ello, para determinar la compatibilidad entre donante y receptor resulta de gran importancia estudiar los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de ambos, lo que puede llevarse a cabo por diferentes métodos (11).

6.1.1 Sensibilización HLA y pruebas cruzadas

La tipificación del HLA es crucial para la realización del trasplante renal ya que el número de incompatibilidades HLA supone un impedimento para la supervivencia del injerto, principalmente en el caso de discordancias entre los loci HLA-A, HLA-B y HLA-DR (por su mayor expresión y alto polimorfismo). A pesar de ello, todos los loci HLA son estudiados previamente al trasplante renal mediante técnicas de análisis de DNA de baja resolución, evitando de esta forma respuestas aloinmunes “agresivas” que podrían terminar en rechazos del injerto (11,14).

Algunos de los factores que pueden propiciar la no compatibilidad HLA entre donante y receptor son las situaciones sensibilizantes previas de este último, la calidad del riñón donado, la edad del paciente y su raza (la diversidad de haplotipos en la raza negra es bastante más alta que en la blanca) (10).

6.1.1.2 Métodos serológicos

Los **métodos serológicos** han sido utilizados durante más de treinta años para determinar el tipaje HLA y constituyeron el primer método empleado para esto. Basándose en la utilización de un panel que contiene suero con anticuerpos contra varios antígenos HLA conocidos, se le añaden linfocitos del receptor (que serán incubados con el suero) y complemento. Así, en caso de que este suero contenga anticuerpos específicos contra los determinantes antigénicos de superficie del receptor, se produce la lisis de las células del mismo.

Sin embargo, a pesar de que es una técnica de bajo coste y que puede realizarse con cierta rapidez, no está exenta de limitaciones, como son los grandes paneles de suero requeridos, la posibilidad de obtener resultados no concluyentes, o la dificultad que supone determinar antígenos con expresión celular superficial disminuida. Por ello, la mayor parte de los laboratorios han abandonado esta técnica en la práctica clínica (8,11).

6.1.1.3 Métodos moleculares basados en el ADN

Por otro lado, los **métodos moleculares basados en el DNA** surgieron posteriormente gracias a técnicas como la PCR y a la posibilidad de secuenciar regiones polimórficas de genes HLA. Dentro de los métodos moleculares pueden diferenciarse:

- **PCR-SSP (sequence specific priming):** se basa en la utilización de “primers”, secuencias complementarias a las distintas especificidades HLA que se conocen (alelos o grupos de alelos similares). Así, mediante PCR se amplifica el DNA del donante, uniéndose con los primers y permitiendo asignar de esta forma el genotipo HLA. Esta técnica es empleada en casos en los que se requieren resultados rápidos, pues presenta un tiempo de respuesta de tan solo dos o tres horas. Sin embargo, no resulta útil para determinar las especificidades HLA de grandes muestras y los polimorfismos existentes en exones no secuenciados (solamente son secuenciados los exones polimórficos 2 y 3 del HLA-I y el exón 2 del HLA-II) no pueden ser determinados (8,11).
- **PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide):** es una técnica basada en secuencias específicas, al igual que la anterior. La única diferencia en este caso es que los primers utilizados son menos específicos y no permiten diferenciar entre alelos concretos. Este método permite estudiar grandes muestras pero los resultados no son obtenidos hasta pasados dos días. Para resultados más rápidos y en casos de muestras más pequeñas puede utilizarse el **tipaje reverso-SSO (r-SSO)** (8,11).
- **Tipificación a tiempo real mediante PCR (RT-PCR):** al igual que en las técnicas anteriores, la tipificación del HLA se basa en la utilización de la PCR para detectar especificidades alélicas, pero en este caso a tiempo real mediante sondas fluorescentes. Así, en caso de que el DNA se amplifique aparece fluorescencia que permite obtener un patrón específico según las características del HLA. El tiempo de respuesta es de una hora, el análisis de los resultados resulta más fácil y cabe la posibilidad de utilizar diferentes moléculas fluorescentes en el mismo pocillo, lo que permite identificar simultáneamente múltiples especificidades HLA (11).

- **Tipaje basado en secuencias (SBT):** en este método se amplifican y se secuencian exones relevantes del HLA, utilizando también la fluorescencia. Permite conocer la secuencia específica de nucleótidos, lo que aumenta la resolución de esta técnica, no por ello libre de posibles ambigüedades en los resultados (11).
- **Next-generation sequencing (NGS):** ha supuesto un avance importante en la tipificación HLA para ciertos programas de trasplante de órganos sólidos, reduciendo la ambigüedad en los resultados, pero a costa de un elevado precio y limitaciones en la velocidad el proceso y el rendimiento del mismo (11).

6.1.1.4 Screening de anticuerpos anti-HLA y prueba cruzada

El estudio o **screening de los anticuerpos anti-HLA** resulta de gran ayuda para clasificar a los pacientes en función del riesgo inmunológico en caso de trasplante renal, conociendo así quiénes podrían requerir inmunosupresión o una monitorización postrasplante más exhaustiva. Este análisis es tan importante debido a que aproximadamente un 30% de los pacientes tienen anticuerpos contra uno o más de los antígenos leucocitarios humanos, lo que podría resultar en menor supervivencia del injerto, sobre todo en el caso de los anticuerpos contra los antígenos **HLA-A, HLA-B y HLA-DR** (11).

Los anticuerpos contra los antígenos **HLA-DQ, HLA-C y HLA-DP**, aunque no son tan polimórficos como los anteriores y por tanto su efecto es más controvertido, reducen la supervivencia del injerto y aumentan el riesgo de ABMR. Además, existen otros **antígenos no HLA** (como las moléculas del complejo de histocompatibilidad clase I relacionadas con la cadena A, el receptor tipo 1 de la angiotensina II o el antígeno H-Y) que también se han asociado con fallo del injerto y ABMR (14).

Para llevar a cabo este screening existen diversas técnicas:

- **Ensayos celulares de citotoxicidad:** se basan en mezclar suero del receptor con un panel de linfocitos T (HLA clase I) y B (HLA clase II) representativo de la población general (al menos de veinte donantes distintos), junto con complemento y un tinte, produciéndose la muerte celular en caso de que el suero contenga anticuerpos capaces de unirse a los linfocitos. Así, es posible calcular el **porcentaje de reactividad contra panel o panel de anticuerpos reactivos (PRA)**, determinando el número de donantes contra los que reacciona el receptor (8,11).
- **Ensayos de unión C1q:** en este caso se añade complemento exógeno. Este tipo de ensayo surgió porque C1q se correlaciona significativamente con un alto

riesgo de ABMR. Sin embargo, la utilidad de este método en el trasplante renal no está clara, por lo que no suele emplearse en la práctica clínica (11).

- **Ensayos en fase sólida:** el suero del receptor es añadido a micropartículas de poliestireno que llevan adheridas en su superficie los antígenos HLA de clase I o II. Los anticuerpos anti-HLA se unen a estas moléculas HLA, lo que es detectado gracias a una inmunoglobulina anti-IgG marcada con un fluorocromo, medido posteriormente con un citómetro de flujo (ensayo de microesferas de antígeno único (SAB) o Luminex). Así, se detecta la intensidad media de fluorescencia del suero (MFI) que, cuanto mayor sea, mayor respuesta aloinmune indica que se producirá. Sin embargo, los valores de MFI a partir de los cuales esto tiene relevancia clínica varían entre los distintos laboratorios, estableciéndose este umbral en función de la sensibilidad de la prueba y la tasa de falsos positivos.

Este tipo de método presenta un valor predictivo negativo elevado, es decir, por debajo de un cierto límite de MFI es probable tener una prueba cruzada negativa pero la capacidad para predecir si la prueba cruzada será positiva es más controvertida.

Además, mediante esta técnica no es posible conocer la concentración de anticuerpos en el suero, lo cual suele calcularse mediante “titulación o análisis volumétrico” (máxima dilución a la que siguen actuando dichos anticuerpos), pues puede resultar especialmente útil para establecer la efectividad de los protocolos de desensibilización o para predecir la respuesta que tendrá un paciente a la misma. Así, en caso de un anticuerpo con un título alto se producirá reacción tanto con el antígeno contra el que va dirigido como con otros antígenos que muestren similitud (los llamados grupos de reacción cruzada), algo que debe tenerse en cuenta.

También cabe destacar aquí la posibilidad de obtener falsos positivos (por unión con epítomos que no tienen relevancia clínica, por anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos no-HLA, o por tratamiento con anticuerpos monoclonales como el Rituximab) y falsos negativos (por factores del suero del paciente que impiden la correcta detección de DSAs o por anticuerpos dirigidos contra epítomos públicos o compartidos).

A pesar de estas desventajas, este tipo de ensayos tienen mayor sensibilidad, son más rápidos y caracterizan mejor los anticuerpos del suero que aquellos de citotoxicidad (8,11).

Es a través de estas técnicas que puede determinarse el PRA del paciente, estableciendo así la probabilidad de ABMR según los anticuerpos anti-HLA presentes en el suero. Por ejemplo, si un paciente tiene un anticuerpo contra el antígeno HLA-A2 (presente en el 48% de los donantes de riñón en EEUU), este paciente tendrá un PRA del 48% y, por tanto, no podrá recibir un riñón del 48% de los donantes de ese país por la presencia de ese anticuerpo anti-HLA-A2 (denominado en este caso “antígeno prohibido”).

Por ello, los pacientes hipersensibilizados verán mermadas sus oportunidades de trasplante (11).

6.1.1.5 Interpretación de resultados: prueba cruzada

Una vez que se ha realizado el tipaje HLA de donante y receptor es posible calcular el riesgo de sufrir un rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) según el grado de compatibilidad entre ambos (8).

Actualmente pueden utilizarse en la práctica clínica tres tipos de ensayos para realizar la prueba cruzada entre donante y receptor: el ensayo de **citotoxicidad dependiente del complemento** (CDC, ensayo celular de citotoxicidad), **prueba cruzada basada en citometría de flujo** (ensayo de fase sólida basado en la medición de la MFI), y **prueba cruzada virtual** (en este caso se emplean los resultados de dos laboratorios diferentes para calcular el resultado de la prueba cruzada) (11).

Una vez obtenidos los resultados (teniendo en cuenta los distintos escenarios que pueden darse, esquematizados en la tabla 3), es posible hablar de **paciente hiperinmunizado** cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel, hecho que indudablemente influirá en las posibilidades de trasplante y su pronóstico. En este tipo de pacientes se requiere una evaluación periódica de su suero, así como entre los quince y treinta días tras un evento sensibilizante (como una transfusión sanguínea), para determinar las especificidades contra las que van dirigidos sus anticuerpos. Además, si se desarrollan anticuerpos contra este tipo de estímulos, aunque estos terminen por desaparecer, habrá un riesgo mayor de rechazo (que en aquellos pacientes que nunca hayan creado anticuerpos) debido a la memoria inmunológica (8).

Sin embargo, estas restricciones en cuanto a la tipificación del HLA se refiere podrían resultar en mayores tiempos en lista de espera, con el incremento en la morbilidad y en la mortalidad que eso supone. Por ello, es necesario encontrar un **balance entre la sensibilidad y la especificidad**, un equilibrio entre mejorar la supervivencia del injerto, pero estudiando los anticuerpos realmente importantes a nivel clínico y teniendo en

cuenta también factores como el tipo de órgano a trasplantar, la disponibilidad del mismo o la posibilidad de realizar inmunosupresión al receptor, entre otros (8,11).

6.1.2 Desensibilización HLA

Como ya se ha expuesto previamente, la existencia de anticuerpos anti-HLA preformados supone un importante obstáculo para la supervivencia del injerto renal. Es por ello que para superar esta barrera al trasplante han surgido protocolos de desensibilización para reducir la cantidad de estos anticuerpos y posibilitar la donación del riñón entre receptor y donante HLA-incompatibles (12).

La necesidad de realizar este proceso de desensibilización previo al trasplante se establece en función del MFI y del PRA. Además, hay que considerar si el receptor cuenta con un posible donante vivo o no:

- En caso de **donante vivo**, si la **prueba cruzada de citotoxicidad** es **positiva** se desaconseja el trasplante y la desensibilización del receptor, dado el alto riesgo de ABMR.
- En caso de **donante vivo**, si por el contrario la **prueba cruzada de citotoxicidad** es **negativa** pero la **citometría de flujo** es **positiva**, la desensibilización del receptor dependerá del valor del “cambio de canal mediano” (MCS), resta de la fluorescencia del suero de control y la fluorescencia obtenida en la prueba cruzada entre donante y receptor. Así, existen dos posibilidades:
 - Si **MCS** es **menor o igual a 250**, se ofrece la desensibilización HLA, teniendo a su vez en cuenta la fuerza y la especificidad de los DSAs.
 - Si **MCS** es **mayor de 250**, no se lleva a cabo la desensibilización del receptor y se ofrecen otras alternativas como la búsqueda de un donante distinto o el trasplante renal cruzado (KPD).
- En caso de **donante vivo**, si la **prueba cruzada de citotoxicidad** es **negativa** y la **citometría de flujo** también es **negativa**, se realiza la desensibilización del receptor y se procede al trasplante.
- En caso de **paciente sin potencial donante vivo**, se incluiría en lista de espera para trasplante y se ofrecería la desensibilización en función del grado de alosensibilización.

A pesar de que no existe un protocolo único establecido que indique cómo llevar a cabo el proceso de desensibilización normalmente se utiliza una combinación entre **inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)**, **rituximab (anti-CD20)** y **plasmaféresis** (para eliminar los anticuerpos anti-HLA de la circulación). Además, el tipo de donante hará

que cambie la pauta de desensibilización pues en el caso de donante fallecido la fecha de trasplante es impredecible. Todo esto queda reflejado en el algoritmo de la siguiente página (12).

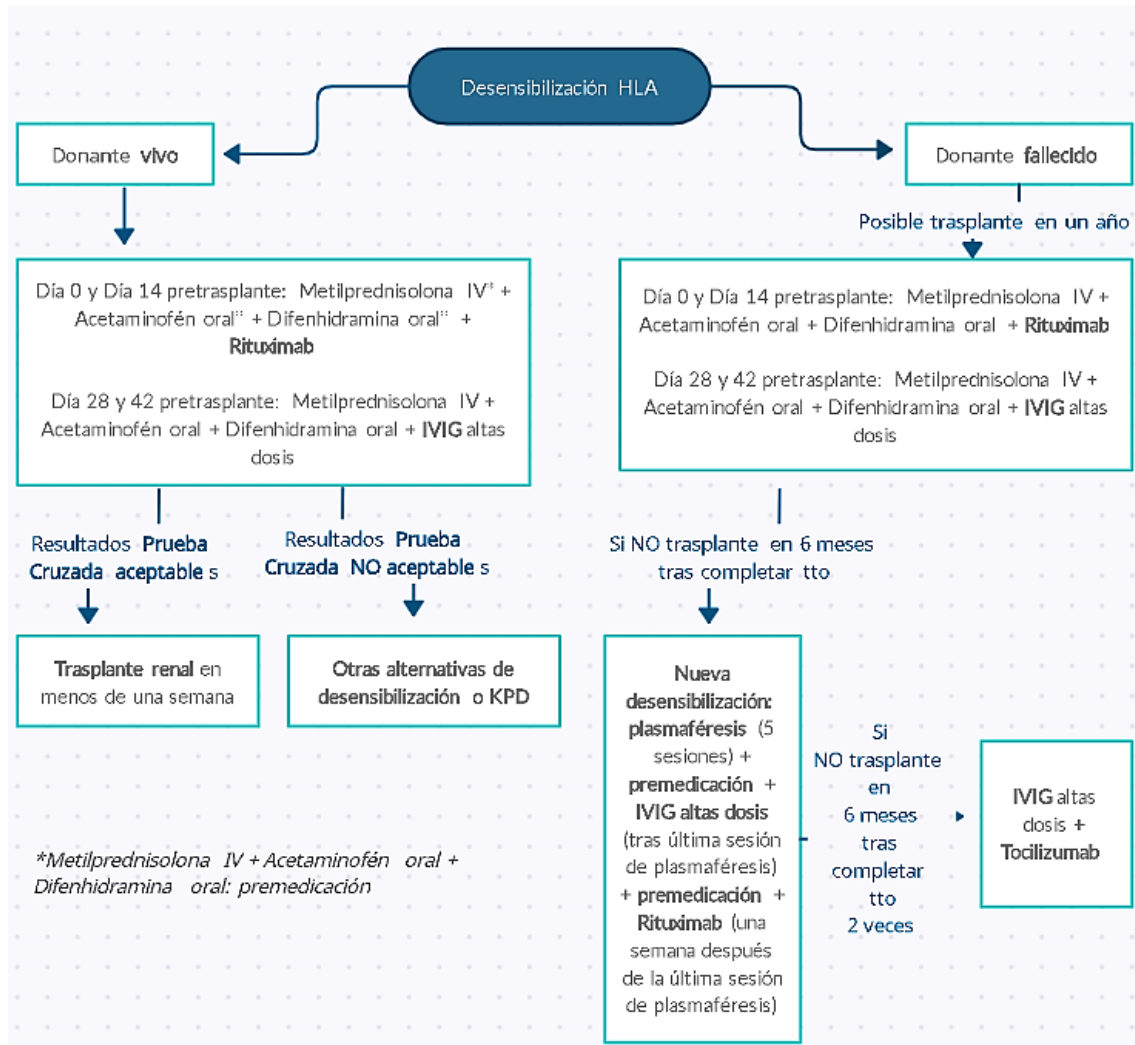


Figura 2. Algoritmo de desensibilización HLA

También cabe la posibilidad de combinar la **plasmaféresis** y la administración de **tacrolimus y mofetil micofenolato** con la pauta utilizada en caso de donante vivo.

Además, existen alternativas a este tipo de protocolo, como son el uso de **bortezomib** (no muy aceptado por su limitada capacidad para conseguir una prueba cruzada negativa), **eculizumab** (en caso de pacientes en tratamiento con eculizumab y con reducción de DSAs a los seis meses del trasplante disminuyen las probabilidades de que se dé un ABMR), y terapias basadas en el uso de la **enzima degradante de IgG procedente del Streptococcus pyogenes** (aún de uso controvertido) (12).

Como **terapias de inducción**, en el trasplante renal puede emplearse **alentuzumab** en receptores HLA-incompatibles que van a recibir un riñón. Se administra subcutáneamente el día del trasplante, junto con IVIG y Rituximab tras el trasplante.

Por otro lado, como **terapia de mantenimiento**, puede administrarse un triple tratamiento con **tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona** (12).

Los pacientes deberán ser **monitorizados** mediante el estudio de la concentración de creatinina en sangre y un análisis de orina dos veces a la semana durante el primer mes **tras el trasplante**, posteriormente una vez a la semana durante un mes, y cada dos meses hasta finalizar el primer año postrasplante. Además, se monitorizarán los niveles de DSAs una vez al mes durante los tres primeros meses postrasplante, luego a los seis, nueve y doce meses y, posteriormente, de manera anual. En caso de persistencia de los DSAs o sospecha de rechazo del injerto por disfunción del mismo se tomarán biopsias renales (12).

Como **complicaciones** al trasplante cabe destacar la **infección**, causa más común de muerte entre los receptores de un trasplante donante-receptor incompatible, a pesar de la profilaxis antibiótica, antiviral y antifúngica llevada a cabo (12).

Nunca es fácil tomar la decisión de realizar el trasplante entre receptor y donante HLA incompatibles, principalmente por el riesgo de pérdida del injerto, por el aumento detectado de fracturas óseas en los receptores y por la posibilidad de fallecimiento, así como por los mayores costes económicos asociados a este tipo de trasplante. Sin embargo, se ha comprobado que el riesgo de muerte a largo plazo es mayor en aquellos pacientes en diálisis que en aquellos que reciben un trasplante, a pesar de ser entre donante y receptor HLA-incompatibles (12,14).

6.1.3 Incompatibilidad AB0

La mayor parte de la población en España pertenece al grupo sanguíneo 0 (poseen anticuerpos anti-A y anti-B) y al grupo A (poseen anticuerpos anti-B), mientras que el resto pertenecen al grupo B (tienen anticuerpos anti-A) o al grupo AB (no presentan anticuerpos ni para A ni para B). Es por ello que los pacientes de grupo 0 y grupo B tendrán más problemas para encontrar un donante compatible, teniendo los primeros más riesgo de ABMR en caso de trasplante incompatible a nivel de grupo sanguíneo.

La **incompatibilidad a nivel de grupo sanguíneo AB0 (AB0I)** entre donante y receptor constituía una auténtica contraindicación para el trasplante pero, la reciente falta de donantes de riñón fallecidos, ha propiciado el estudio de la **desensibilización AB0** para posibilitar el trasplante renal con donante vivo (15).

Así, con este proceso de desensibilización se pretende conseguir un título (previo al trasplante) de anticuerpos de 1:32 o menor. Esto se consigue mediante la combinación de **plasmaféresis o inmunoadsorción** (retirada de los anticuerpos AB0 de la circulación hasta conseguir un título menor o igual a 1:8 o 1:32), **inmunoglobulinas intravenosas** (administradas antes del trasplante para reponer las inmunoglobulinas que fueron retiradas por plasmaféresis o inmunoadsorción y para evitar un repunte en los títulos de anticuerpos anti-A y anti-B) y **rituximab** (anti-CD20 para disminuir las células B).

La desensibilización AB0 comienza **cuatro semanas antes del trasplante** con rituximab y la premedicación utilizada en el proceso de desensibilización HLA (metilprednisolona IV, acetaminofén oral y difenhidramina oral). Además, se administra micofenolato sódico y profilaxis antimicrobiana y antiviral (Trimetoprim-sulfametoxazol y aciclovir). Posteriormente, **dos semanas antes** del trasplante renal se realiza un título de isoaglutininas y una prueba cruzada entre donante y receptor (para estimar el número de sesiones de plasmaféresis necesarias) y, **tres o cuatro días antes del día del trasplante**, se mide la creatinina sérica y los electrolitos, y se realiza un hemograma, análisis de la coagulación y un título de anticuerpos AB0. Además, se realiza plasmaféresis a diario y se ponen inmunoglobulinas IV tras cada sesión (15).

Como parte de la terapia de **inducción** se utiliza **globulina antitimocítica de conejo (timoglobulina)** y como tratamiento de **mantenimiento tacrolimus, micofenolato** (iniciado cuatro semanas antes del trasplante) y **prednisona** (triple terapia).

A pesar de que no existen criterios establecidos que definan al receptor de un trasplante AB0I, es necesario que el paciente tenga un título inicial de isoaglutininas AB0 menor o igual a 1:128, que esté dispuesto a someterse al proceso de desensibilización y trasplante incompatible y que no se esté sometiendo al proceso de desensibilización HLA simultáneamente (aunque esto varía entre los distintos centros) (15).

El trasplante se llevará a cabo cuando el título de anticuerpos sea menor o igual a 1:8 y después del mismo los títulos de anticuerpos AB0 deben ser monitorizados a diario durante el periodo de hospitalización, dos o tres veces a la semana durante el primer mes postrasplante, semanalmente durante los dos o tres meses postrasplante y, posteriormente, anualmente. Además, en caso de título de isoaglutininas mayor o igual a 1:16 se requerirá una biopsia renal o plasmaféresis. La plasmaféresis no es un proceso que se realice de manera rutinaria tras el trasplante pero sí se toman biopsias renales en los receptores de un trasplante AB0I el día catorce postrasplante y al año (15).

Como es de suponer, este tipo de trasplante conlleva un coste mayor, pero disminuye el tiempo en diálisis y el incremento en la morbimortalidad asociada a la misma.

Sin embargo, en este tipo de trasplantes renales existe un **mayor riesgo de sangrado** perioperatorio (por la pérdida de factores de la coagulación a causa de las sesiones de plasmaféresis), más casos de **linfocitos** y posiblemente mayor riesgo de **complicaciones infecciosas**. No obstante, el riesgo de transformación maligna del órgano no es mayor en comparación con los pacientes trasplantados con un donante ABO compatible.

Por otro lado, a pesar de que la probabilidad de pérdida del injerto es mayor y de que la supervivencia del paciente en los primeros tres años postrasplante es menor en caso de trasplante ABOI, se ha comprobado que a largo plazo ambas situaciones parecen ser similares a aquellas a las que se enfrenta un receptor de un riñón ABO compatible (15).

Teniendo en cuenta todas estas ventajas e inconvenientes asociados al trasplante renal ABOI, el receptor puede decidir intercambiar el riñón que recibirá con otro paciente para que ambos obtengan un órgano compatible a nivel ABO con el donante. Este proceso es conocido como **donación renal cruzada** (KPD) y, aplicado a nivel nacional, reduce significativamente los tiempos en lista de espera (15).

6.2 CÓMO PREVENIR Y TRATAR EL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS EN EL TRASPLANTE RENAL

La principal causa de pérdida del injerto tras el trasplante renal es el ABMR, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de DSAs y en el daño a nivel histológico detectado en la biopsia renal. A pesar de ello, muchos pacientes con ABMR consiguen una función renal aceptable tras el tratamiento.

El mejor o peor resultado en este caso depende de varios factores, como la **fuerza de los DSAs** en presencia de inflamación aguda y alteración a nivel histológico, la **subclase de DSAs** (como las IgG3, más “propensas” a producir fallo renal y lesión a nivel microvascular), la **capacidad de unión del complemento**, el **tipo de DSAs** (preformado o de novo, resultando este último en peores resultados) y la **respuesta de los DSAs** al tratamiento. También constituye un factor de riesgo la expresión de **transcripciones endoteliales asociadas a células** (ENDATs), reflejo del daño endotelial posible pronóstico del ABMR (16).

Pueden distinguirse dos tipos de rechazo mediado por anticuerpos, ambos predecibles gracias a factores funcionales, histológicos e inmunológicos (iBox score):

- **ABMR activo:** Se basa en la unión de anticuerpos del receptor al endotelio del injerto, activando mecanismos dependientes del complemento, entre otros, y reclutando células *Natural Killer*, neutrófilos polimorfonucleares, plaquetas y macrófagos que producen, en definitiva, deterioro renal (necrosis celular, microangiopatía trombótica, etc). Esto puede conducir a ABMR crónico (16).
- **ABMR crónico:** se produce por fenómenos trombóticos e inflamatorios repetitivos que terminan por ocasionar un remodelamiento (a nivel tisular) erróneo del injerto, fallo renal o incluso la muerte del paciente (16).

Tanto para la prevención como para el tratamiento de ambos tipos de ABMR se utiliza una combinación de estrategias que tratan de evitar el desarrollo de células B o células plasmáticas, su maduración y la actividad de las mismas, pues son responsables de la producción de DSAs (16).

6.2.1 Prevención del rechazo mediado por anticuerpos

Para **prevenir el ABMR**, una estrategia para estos pacientes hipersensibilizados es evitar el trasplante. Sin embargo, esto relega al paciente a diálisis de por vida, con las implicaciones que esto tiene para la salud y la calidad de vida del mismo, así como los costes económicos que conlleva.

Por ello, en **pacientes con DSAs previos al trasplante y un donante vivo**, puede seguirse un protocolo de **desensibilización** (si la prueba cruzada virtual es positiva o si la prueba cruzada basada en la citometría de flujo es moderadamente positiva) o bien incluir al paciente en un programa de **KPD**. Por otro lado, en **pacientes con DSAs previos al trasplante sin un potencial donante vivo**, se utilizan estrategias de **desensibilización HLA**. Además, en todos estos pacientes que ya presentaban anticuerpos contra el donante antes del trasplante renal, están indicadas **terapias inmunosupresoras de inducción y mantenimiento**, así como un control estricto de los **niveles de DSAs** al mes, a los tres meses, seis meses, doce meses y de manera anual postrasplante y **biopsias renales** en los meses tres y doce.

En el caso de los **pacientes que desarrollan DSAs de novo** tras el trasplante, en comparación con los pacientes con DSAs preexistentes, tendrán peores consecuencias en caso de ABMR. Por consiguiente, es necesario vigilar la adherencia al **tratamiento inmunosupresor** y comprobar si este es correcto o no (triple terapia con tacrolimus, micofenolato y prednisona). Además, se realizarán **biopsias renales** en todos ellos y se monitorizarán los **niveles de DSAs** anualmente (16).

6.2.2 Tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos

En cuanto al **tratamiento del ABMR activo**, el cual normalmente requiere el ingreso del paciente, si se da durante **el primer año postrasplante** es tratado con una combinación de **glucocorticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)** y, en ciertos pacientes, añadiendo **rituximab**. Si se diera una vez **finalizado el primer año** tras el trasplante, el tratamiento resultaría ser el **mismo**, pero **sin** incluir la **plasmaféresis** (pues no existen evidencias de que esta terapia sea segura y eficaz para el ABMR tardío). En ambos tipos de pacientes se requiere **profilaxis antimicrobiana y antiviral**, pero no se emplean inicialmente técnicas como la inmunoadsorción o la esplenectomía, ni fármacos como bortezomib, tocilizumab y eculizumab.

Por otro lado, el **tratamiento del ABMR crónico** (más complicado de resolver por el daño tisular del órgano) combina **glucocorticoides e IVIG** (mismo tratamiento que en el ABMR activo tras el año). Se añade **rituximab** en caso de inflamación a nivel de la microvasculatura y no se utilizan fármacos como bortezomib o eculizumab (16).

Todo esto queda recogido en el algoritmo que se muestra a continuación (figura 3).

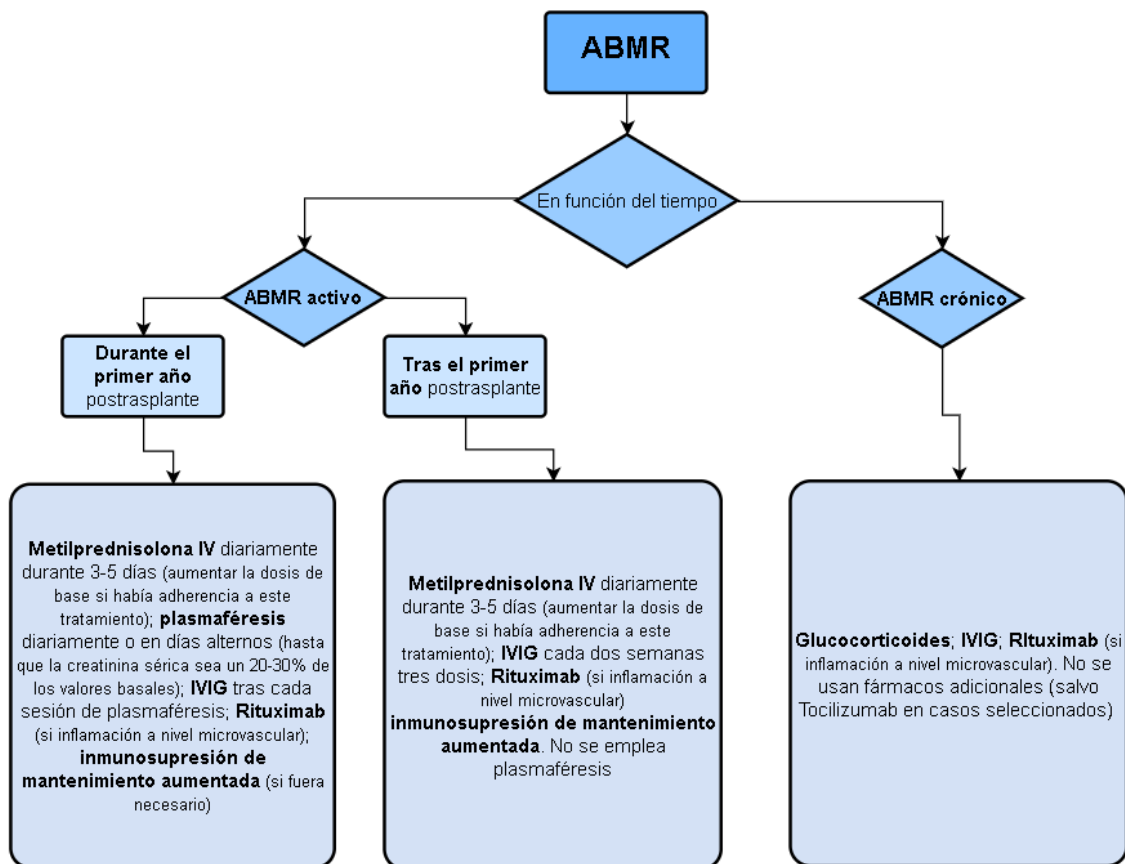


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del ABMR

La mayor parte de los pacientes **superarán el ABMR**, considerado como el cumplimiento de los siguientes parámetros tras tres meses de tratamiento: disminución de la proteinuria hasta niveles basales, bajada de los niveles de DSAs más de un 50%, disminución de la creatinina sérica entre el 20-30% del nivel inicial y la resolución de los cambios a nivel tisular observados en la biopsia renal.

Concretamente, los niveles de creatinina en suero suelen comenzar a descender en los primeros siete días de tratamiento, ante lo cual se aumentarían las dosis de tacrolimus hasta conseguir un aumento del 20-25% de la dosis pautada cuando se detectó el ABMR. Si por el contrario la creatinina no disminuye tras siete días de tratamiento, se considera que este ha fallado y se repite la biopsia renal, de la cual dependerán los siguientes pasos a seguir (16).

Sin embargo, si no se cumplieran estos criterios de buena respuesta, podría emplearse **bortezomib** en casos de **rechazo agudo** (en rechazo crónico no se ha comprobado la eficacia de este fármaco) o **eculizumab**. Además, existen otro tipo de terapias menos utilizadas como la **inmunoadsorción**, la **esplenectomía** o **procedimientos experimentales** (como el tratamiento con inhibidores del C1).

Finalmente, cabe mencionar a un grupo de **pacientes con características especiales** como: pacientes con rechazo subclínico (daño histológico sin elevación de la creatinina sérica); aquellos que presentan ABMR con C4d-negativo; pacientes con DSAs no HLA; y pacientes que manifiestan rechazo agudo mixto, es decir, con ABMR y rechazo agudo mediado por células T (TCMR), que son tratados con globulina antitimocítica de conejo (timoglobulina) además de la terapia para el ABMR (16).

6.3. OTRAS ALTERNATIVAS: PROGRAMA PATHI

En el caso del trasplante renal uno de los principales retos es conseguir que los pacientes con una alta tasa de anticuerpos frente a antígenos del sistema HLA puedan recibir un órgano. Como solución a este problema, además de hacer más laxos los criterios de aceptación de donantes (incluyendo donantes en asistolía y donantes de mayor edad), se pusieron en marcha en 1993 el plan Nacional de intercambio de sueros y el plan Nacional basado en el tipaje HLA. Sin embargo, ninguno de estos programas alcanzó los objetivos esperados, lo que mostró la necesidad de buscar otras alternativas para estos pacientes. Así, con el avance en el estudio de los aspectos inmunológicos motivado por la búsqueda de una solución para estos pacientes hiperinmunes, la ONT presentó un programa apoyado por la Sociedad Española de Inmunología, los Servicios de Nefrología y coordinadores de trasplante al Consejo Interterritorial de Trasplantes.

Esta estrategia, inspirada en el Programa de Trasplante Cruzado, se basaba en seleccionar parejas en las que el cruce del tipaje HLA no mostrase anticuerpos anti HLA para el donante, y priorizando también la compatibilidad entre grupos sanguíneos (17).

Así nació el **Plan Nacional de Acceso al trasplante renal para pacientes hiperinmunizados (PATHI)** que fue puesto en marcha en junio de 2015 por la ONT para aumentar las posibilidades de trasplante en los enfermos renales que estaban hipersensibilizados a causa de un trasplante previo, transfusiones o un embarazo anterior. Así, estos pacientes, de los cuales la mitad llevaba más de 7 años en lista de espera y la cuarta parte de ellos más de 10 años, tuvieron la posibilidad de encontrar un donante compatible tras estos largos periodos de tiempo en diálisis, lo que mermaba su calidad de vida día a día (18).

Tras tan solo un año de funcionamiento este programa supuso una salida para todos aquellos pacientes hiperinmunes que dependían de la terapia de sustitución renal, aproximadamente el 20% de los pacientes en lista de espera (18).

De acuerdo con el antiguo director de la ONT, Rafael Matesanz, cargo ocupado actualmente por Beatriz Domínguez-Gil, el programa PATHI permitió trasplantar a más de 115 pacientes renales entre 2015 y 2016, un 56% varones con una edad media de 52 años (con un mínimo de 7 años hasta un máximo de 78). La mayor parte de ellos estaban inmunizados a causa de un trasplante previo, lo que disminuía drásticamente sus opciones de trasplantarse. Sin embargo, gracias al programa PATHI y, con la colaboración de la Sociedad Española de Inmunología y la Sociedad Española de Nefrología, se encontró una alternativa mejor para estos pacientes. Se basaba en que un programa informático realizase una prueba cruzada virtual entre un donante y un grupo seleccionado de pacientes hiperinmunes hasta elegir el candidato idóneo para recibir el órgano.

Este programa nacional ha tenido gran reconocimiento, pues ha brindado una solución para aquellos que ya habían agotado casi todas sus opciones de tratamiento. Es importante destacar que todo esto ha sido posible también gracias al elevado número de donantes de órganos en España, los cuales salvan miles de vidas y mejoran la calidad de vida de numerosos pacientes. Es por ello que para homenajear a los donantes y sus familias existe el Día Nacional del Donante de Órganos y Tejidos, celebrado el día 3 del mes de junio (18).

6.3.1 Programa PATHI: criterios para participar

Para poder participar en este programa deben cumplirse una serie de requisitos tanto por parte del hospital como por parte del donante y del receptor.

De manera voluntaria en España en 2019 participaban en esta iniciativa veintiocho **hospitales** de dieciséis comunidades autónomas (13). Estos centros deben estar autorizados para realizar el trasplante renal de cadáver (de acuerdo con el Real Decreto 1723/2012), aceptar el modo de funcionamiento del programa PATHI y cumplir con las responsabilidades que se les atribuyen. Además, debe haber un inmunólogo y un nefrólogo coordinador del programa en cada centro.

Por otro lado, en cuanto a los **donantes** adscritos al plan, debe realizarse una prueba cruzada entre estos y los posibles receptores. Así, un donante en **muerte encefálica** (ME), adulto (mayor de 18 años) de hasta 70 años inclusive, con serología negativa para el VHB y VHC y, con dos riñones óptimos para el trasplante, podrá ofrecer uno de ellos a este programa (siempre sin entrar en conflicto con los trasplantes combinados o con otros planes como el de páncreas-riñón). Los donantes en **asistolia controlada** (DAC), que fueron incluidos en este programa posteriormente (2018) para aumentar el pool de donantes, solo pueden participar hasta los 65 años (13,17).

Además, tanto en el caso del donante ME o DAC, el tipaje HLA (locus A; B; Cw; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1, el DQA1 puede ser calculado posteriormente) debe obtenerse antes de la extracción y debe incluirse también información del donante (nombre y apellidos, DNI/ número de la Seguridad Social, fecha de nacimiento, sexo, grupo sanguíneo y causa de la muerte) y del propio trasplante (centro hospitalario del donante, comunidad autónoma de donación y fecha de la donación). En el DAC también es obligatorio proporcionar información sobre los tiempos de limitación del tratamiento de soporte vital, el tipo de extracción del órgano y el tiempo asociado a la misma.

El tercer (y quizás el más importante) componente de esta “ecuación” es el **receptor**. Además de pertenecer a lista de espera de trasplante renal, el receptor debe cumplir una serie de criterios inmunológicos y llevar al menos un año en diálisis (o en caso de fracaso del trasplante renal esperar un año) en España para poder participar en este programa.

Los requisitos en cuanto a inmunología se refiere se basan en tener una cifra de anticuerpos reactivos frente a un panel de antígenos HLA (PRA) calculado mayor o igual a 98%. Como excepciones se incluyen: pacientes con un PRA del 100% que no hayan recibido oferta durante al menos dos años en el programa, a los que se les retiran ciertas especificidades aun pudiendo suponer una bajada del PRA por debajo del 98%; y los pacientes que reciban desensibilización, que tendrán menor número de DSAs y que tendrán priorización sobre el resto (17).

Para el proceso de cálculo del PRA y la realización posterior de la prueba cruzada virtual se necesitan al menos dos mediciones de los anticuerpos HLA A; B; Cw; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1 separadas por un plazo mínimo de tres meses. Estas determinaciones de anticuerpos se realizan mediante un ensayo en fase sólida (Luminex), cuya antigüedad no puede ser superior a un año antes de que el receptor se incluya en el programa PATHI. Además, estos resultados deben actualizarse anualmente y siempre que se dé un acontecimiento que pueda conducir a la inmunización del receptor (13,17).

También debe recopilarse información personal del receptor (al igual que la del donante) y del trasplante propiamente dicho (incluyendo la fecha de inclusión en lista y el estado del receptor en la misma, la causa de la insuficiencia renal crónica y de la inmunización previa, el tiempo en diálisis y el PRA, entre otros).

Una vez establecidos los centros participantes y los candidatos a recibir el órgano, cuando fallece un donante que cumple los requisitos necesarios para entrar en el programa, un software realiza una **prueba cruzada virtual** con el pool de receptores hipersensibilizados. Para elegir la mejor combinación donante-receptor se tienen en cuenta el grupo sanguíneo de ambos (primando el isogrupo), el tipaje HLA y la edad de ambos.

Por otro lado, si se da el caso de que exista un donante compatible con más de un receptor hiperinmunizado, se utiliza un algoritmo de priorización basado en estas características mencionadas en el párrafo anterior, en las dos excepciones existentes en cuanto a los receptores (explicadas en este mismo apartado) y en el tiempo en diálisis y la localización del hospital del receptor. Así, se elegirá al receptor con mayor puntuación obtenida (por ser el candidato más compatible). Cabe destacar que, de acuerdo con los criterios de priorización del programa, los receptores infantiles (menores de 16 años) tienen prioridad sobre los adultos (13,17).

6.3.2 Programa PATHI: funcionamiento y seguimiento

Para que todo este proceso pueda llevarse a cabo de manera satisfactoria, la **ONT** cuenta con una aplicación Web gracias a la cual se depura la información, se elaboran informes de resultados, se realizan auditorías periódicas y se gestiona la oferta y la devolución de riñones trasplantados a través de este programa.

Además, a **nivel hospitalario** hay un responsable de incluir y actualizar anualmente la información de los receptores hipersensibilizados, y un encargado de introducir los datos de los donantes en la plataforma y de seleccionar al receptor más adecuado en función de todos los datos y los resultados de la prueba cruzada virtual.

Así, en caso de donante renal que cumple los criterios del programa PATHI, se informa al inmunólogo para que realice el tipaje HLA del donante y la prueba cruzada virtual que, si resulta ser negativa, permitirá poner en marcha el proceso de trasplante. En este caso se informa a la ONT de los resultados y se oferta el riñón al coordinador responsable en el hospital receptor (17).

Cuando se recibe un riñón a través de este programa, el hospital del receptor generará una “**deuda**” que será saldada en el momento en que se devuelva un riñón al mismo hospital que lo cedió para un paciente hiperinmunizado. Aquellos centros que sumen más de tres deudas en PATHI resolverán su deuda ofreciendo el riñón del primer donante posible que tengan.

A pesar de ello, cabe la posibilidad de que el hospital al que se le realiza la devolución no acepte esta oferta por no tener receptores compatibles, pudiendo rechazar el órgano hasta en tres ocasiones (cuatro en caso de DAC), después de lo cual se considera la deuda saldada.

También puede darse el caso de que la **prueba cruzada real** realizada en el hospital del receptor sea positiva. En este caso se tratará de enviar el riñón de vuelta al hospital que lo generó y trasplantar a otro paciente y, si por cuestiones de logística no fuera posible, se desecharía el órgano sin generar deuda. Los riñones trasplantados a receptores infantiles tampoco generarán deuda.

En el DAC la deuda se saldará con la devolución de un riñón del primer DAC o incluso donante ME del hospital deudor (17).

Así, mediante el cumplimiento de estas normas por parte de todos los participantes en el programa (lo cual es revisado cada año por los responsables del grupo de trabajo de cada centro) se ha conseguido la donación controlada y justa de estos órganos (13,17).

6.3.3 Resultados del programa PATHI

Entre 2015 y 2018 2167 donantes cumplieron los criterios PATHI, 708 riñones fueron ofertados y 358 donantes fueron trasplantados a través del programa PATHI. Los que habían sido trasplantados estuvieron una mediana de 6'4 años en diálisis y una mediana de tiempo en lista PATHI de 6 meses.

En 2018 la mayor parte de los receptores fueron hombres del grupo 0, con un PRA calculado del 100% en su mayoría. Llevaban una media de 5'38 años en diálisis y tenían una edad media de 53'4 años. La principal causa de inmunización previa era el trasplante previo en el 85'9% de los casos pues la mayoría de ellos habían recibido un trasplante más anteriormente (13).

Los donantes incluidos por ME en 2018 fueron en su mayor parte hombres del grupo A que habían fallecido por un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y con una edad media de 54'87 años. El 41'3% tenían hipertensión arterial (HTA), el 14% diabetes mellitus (DM) y la creatinina mayor de 1'5 mg/dl en un 8'8%.

Los donantes en asistolia eran en su mayor parte hombres del grupo 0 fallecidos por un ACVA y de una media de edad de 49'94 años. Un 36'6% de los donantes en asistolia tenían HTA y un 20'7% tenían DM. Creatinina mayor de un 1'5 mg/dl la presentaban un 3%.

En 2018 se asignaron 152 riñones al programa PATHI de ME, no generaron deuda 25 y 127 generaron deuda. Fueron trasplantados en PATHI finalmente 130 y estaban pendientes de devolución 13 (11'1%). Además, se asignaron 22 riñones al programa PATHI de donantes en asistolia no controlada (DANC), no generó deuda 1 y 21 generaron deuda. Fueron trasplantados en PATHI finalmente 18 riñones procedentes de DANC y estaban pendientes de devolución 9 (42'8%) (13).

Mientras que como ya se ha mencionado más arriba, entre 2015 y 2018 se realizaron 358 trasplantes renales a través del programa PATHI, solo en 2019 se llevaron a cabo a nivel nacional 128 trasplantes renales a través de este sistema y, en 2020, 103 pacientes hiperinmunes pudieron adquirir un riñón a través de este método (5,6).

6.3.4 Programa PATHI en el Hospital Universitario de Badajoz

El Hospital Universitario de Badajoz también se sumó a esta iniciativa participando en el programa PATHI.

Así, desde 2004 y hasta la fecha, han sido trasplantados en este hospital once pacientes hiperinmunes. Tres de ellos, un varón de treinta años, una mujer de sesenta y tres y otro varón de treinta y ocho, fueron trasplantados en 2004, 2009 y 2011 respectivamente, por lo que no pertenecieron como tal al programa PATHI. Actualmente, tan solo uno de ellos (la mujer trasplantada en 2009) vive con su injerto renal (los dos restantes han vuelto a diálisis).

A modo de resumen, de estos once pacientes hiperinmunizados, cinco de ellos eran varones mientras que seis eran mujeres. En el momento del trasplante las edades de estos pacientes estaban comprendidas entre los treinta años (el más joven de ellos) y los sesenta y siete años (el paciente más añoso de este hospital en el momento de recibir el órgano). Todos estos pacientes llevaban en diálisis un mínimo de cuatro años y, uno de ellos, una mujer de cincuenta años, llevaba en diálisis cuarenta años en el momento del trasplante, convirtiéndose así el Hospital Universitario de Badajoz en el

hospital que ha trasplantado a la persona con mayor tiempo de estancia en diálisis de España. Estos años son el resultado del sumatorio del tiempo que han estado estos pacientes en diálisis antes del primer trasplante y esperando después el segundo o tercero, contándolo en total como “tiempo de espera”.

De estos receptores, siete de ellos habían recibido un trasplante previo al realizado como parte del programa PATHI, y dos de ellos habían sido sometidos a un total de tres trasplantes renales. El resto (dos pacientes) estaban inmunizados por otras causas ajenas al trasplante.

En cuanto al tipo de donante, todos habían fallecido en ME y procedían de: Badajoz (cuatro de ellos), Tenerife (tres de ellos), Santander (uno de ellos), Valladolid (uno de ellos), Cartagena (uno de ellos) y Coruña (uno de los donantes).

Finalmente hay que destacar que, de los once receptores de un riñón en el Hospital Universitario de Badajoz, seis de ellos viven actualmente con el nuevo injerto, el cual tiene una funcionalidad determinada por el valor de Creatinina sérica y por la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), que mide el aclaramiento renal. El resto de los pacientes han vuelto a diálisis (dos de ellos) o han fallecido (tres, entre ellos la paciente que había estado en diálisis cuarenta años y que se trasplantó por tercera vez en 2019).

Todos estos datos quedan recogidos en la tabla número 4 del anexo, junto a una leyenda (tabla 5) que explica el significado de los valores en cada variable medida. Los pacientes aparecen identificados con un número del 1 al 11 para salvaguardar su identidad (de este modo es imposible identificarlos).

7. DISCUSIÓN

A través de la información extraída de todos estos artículos, muy recientemente revisados y actualizados, y todos ellos procedentes de páginas de gran relevancia en el ámbito médico, se deduce la importancia que el sistema HLA tiene sobre el trasplante renal. Debido al polimorfismo genético del mismo la posibilidad de que se produzca un mismatch entre donante y receptor es bastante elevada, por lo que resulta de especial utilidad realizar una tipificación o screening HLA de ambos. De esta manera, mediante métodos serológicos o moleculares se detecta el PRA del paciente y los DSAs anti-HLA preformados, los cuales aumentan el riesgo de ABMR. Así, se realiza una prueba cruzada entre donante y receptor, la cual puede llevarse a cabo mediante un ensayo de citotoxicidad (cuya positividad está asociada con un mayor riesgo de fallo del injerto), un ensayo de citometría de flujo o una prueba cruzada virtual.

Existe un tipo de paciente, el receptor hiperinmunizado, que reacciona contra el 50-75% de los linfocitos del donante. Normalmente son pacientes hipersensibilizados por un embarazo previo, una transfusión sanguínea o por anteriores trasplantes. Esto supone un obstáculo a la viabilidad del injerto, así como para el pronóstico del paciente y la supervivencia de este.

Por ello surge la necesidad de buscar alternativas al trasplante renal que, en muchas ocasiones, posibilitan trasplantar finalmente a estos pacientes. Y es de ahí de donde se extrae el significado del presente trabajo, de la búsqueda de opciones para estas personas hipersensibilizadas (que constituyen un 20% de los pacientes en lista de espera quirúrgica para obtener un riñón) condenadas a una vida totalmente condicionada por la diálisis.

Como opciones para conseguir un trasplante satisfactorio destacan la desensibilización HLA (un método no exento de complicaciones, como las infecciones), llevada a cabo mediante el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG), rituximab y plasmaféresis; el trasplante renal cruzado (KPD); y la inclusión del paciente en programas de trasplante renal específicos como el PATHI.

Este tipo de trasplante renal llevado a cabo entre dos personas incompatibles a nivel del sistema HLA puede terminar en ABMR por la presencia de DSAs previos al trasplante o creados de novo. Así, tanto el ABMR temprano como el crónico son tratados mediante metilprednisolona IV, IVIG, rituximab y aumento del tratamiento inmunosupresor. Además, en caso de que el rechazo del injerto se dé en el primer año postrasplante será necesario añadir plasmaféresis a esta terapia combinada.

En cuanto al PATHI, cabe destacar la creciente importancia que las últimas publicaciones le dedican, pues constituye un programa que, aunque no siempre aporta resultados esperanzadores, permite que un gran número de pacientes con un PRA mayor o igual al 98% encuentren un donante.

Por otro lado, también puede producirse incompatibilidad ABO entre donante y receptor, inconveniente resuelto mediante un proceso de desensibilización similar al utilizado para la incompatibilidad HLA, denominándose en este caso “desensibilización ABO”. Se basa en el uso de IVIG, rituximab y plasmaféresis o inmunoadsorción, así como timoglobulina como terapia de inducción y diversos inmunosupresores como tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, requiere un seguimiento estrecho del paciente (al igual que la desensibilización HLA) y, además de su mayor coste económico, se relaciona con ciertas complicaciones (como sangrados).

Es decir, existen limitaciones, como es el hecho de que muchos de estos fármacos utilizados para aumentar la inmunosupresión del receptor aún se encuentran en fase de estudio clínico y cuya eficacia y seguridad todavía se cuestiona, pues no deja de ser la vida del paciente aquello que está en juego.

Como discrepancias a destacar en la bibliografía empleada son, en primer lugar, el hecho de que algunos estudios se cuestionen la importancia de la compatibilidad HLA entre donante y receptor. A pesar de ello, se ha confirmado que el grado de complementariedad HLA es un factor determinante en la supervivencia del órgano, siendo especialmente notable en las incompatibilidades de seis antígenos (dos antígenos HLA-A, dos HLA-B y dos HLA-DR del donante distintos a los del receptor).

Por otro lado, cabe mencionar como segunda discordancia entre fuentes bibliográficas el concepto de receptor infantil en el PATHI, referido como aquel receptor menor de dieciséis años en una ocasión y como el paciente menor de dieciocho años en otra. En todos los demás aspectos del trabajo toda la información consultada y analizada ofrecía datos concordantes.

8. CONCLUSIONES

Tras la recopilación y estudio de la información relativa al presente trabajo, pueden extraerse del mismo las siguientes conclusiones:

- La compatibilidad HLA entre donante y receptor resulta ser un factor determinante e imprescindible para la supervivencia del injerto (a corto y a largo plazo) y, por ende, de la del paciente.
- La probabilidad de encontrar un donante totalmente compatible a nivel del HLA es bastante baja, sobre todo en el caso de los pacientes hiperinmunes.
- La presencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos preformados o creados de novo aumenta el riesgo de rechazo del injerto mediado por anticuerpos (ABMR), situación que debe prevenirse y tratarse en caso de que suceda.
- Para evitar la pérdida del injerto por este motivo debe intentarse reducirse la formación de anticuerpos anti-HLA pretrasplante, disminuyendo el número de transfusiones sanguíneas previas o evitando situaciones sensibilizantes, como el embarazo de la paciente o los trasplantes anteriores fallidos.
- Resulta muy útil realizar un screening HLA del paciente para realizar una prueba cruzada entre donante y receptor, determinando así el número de incompatibilidades HLA.
- La desensibilización HLA y la desensibilización ABO son métodos que pueden llevarse a cabo en caso de incompatibilidad HLA y ABO, respectivamente. Consiste en administrar IVIG, plasmaféresis y rituximab peritrasplante para disminuir el posible rechazo del injerto.
- También se puede inmunosuprimir al paciente de manera más potente tras el trasplante renal, aunque debe encontrarse un correcto equilibrio entre el aumento del tratamiento inmunosupresor y la aparición de complicaciones relacionadas con el mismo, como las infecciones.
- El programa PATHI es una estrategia que funciona a nivel nacional ofreciendo una posibilidad de trasplante renal para receptores hipersensibilizados.
- A pesar de todo lo anterior, varios estudios han cuestionado la importancia de la complementariedad HLA, pues en el trasplante renal también influyen factores no inmunológicos y con los avances en el tratamiento inmunosupresor se han evitado bastantes casos de ABMR.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell A, Drake R, Wayne V. Gray Anatomía Para Estudiantes. 1º. Elsevier; 2005. 1–1034 p.
2. John E: Hall PD, Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 12º. S.A. Elsevier España; 2011. 1–1112 p.
3. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. REV ASSOC MED BRAS [Internet]. 2020;66(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>
4. Satyanarayana R. Vaidya; Narothama R. Aeddula. Chronic Renal Failure - StatPearls - NCBI Bookshelf. In: StatPearls Publishing [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/?report=classic>
5. MINISTERIO DE SANIDAD, ONT. Actividad de Donación y Trasplante renal. España 2019 [Internet]. Vol. XII. 2019. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donación y Trasplante Renal.pdf>
6. SANIDAD M DE, ONT. Actividad de Donación y Trasplante. España 2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 22]. Available from: www.mscbs.es
7. PRESS E. Extremadura mantiene en 2020 una tasa de donación de órganos superior a la media española a pesar de la pandemia. 2021 Jan 18; Available from: <https://www.europapress.es/extremadura/noticia-extremadura-mantiene-2020-tasa-donacion-organos-superior-media-espanola-pesar-pandemia-20210118170240.html>
8. Ruiz San Millán JC, Arias Rodríguez M, López Hoyos M, Pastor Martínez JM. Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. Soc Española Nefrol [Internet]. 2019;7(1). Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-146>
9. Chang Dávila D. Actualidad y perspectivas del HLA en el trasplante renal Actual situation and perspectives of HLA typing in renal transplant. Rev Med Hered [Internet]. 2016;27(10):111–4. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v27n2/a08v27n2.pdf>
10. Muro M, Alvarez-lópez MR, Moya-quiles MR. (PDF) Histocompatibilidad en el trasplante. In: P. Parrilla, P. Ramirez AR, editor. Manual sobre donación y trasplante de órganos [Internet]. Aran; 2008 [cited 2021 Jan 21]. p. 603–16.

Available from:
https://www.researchgate.net/publication/288981873_Histocompatibilidad_en_el_trasplante

11. Melissa Y Yeung, MD F, Daniel C Brennan, MD F, Albert Q Lam M. Kidney transplantation in adults: Overview of HLA sensitization and crossmatch testing - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. 1–40. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-overview-of-hla-sensitization-and-crossmatch-testing?search=kidney transplantation in adults&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-overview-of-hla-sensitization-and-crossmatch-testing?search=kidney%20transplantation%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9)
12. Edmund Huang M, Stanley C Jordan, MD, FASN F. Kidney transplantation in adults: HLA desensitization - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. 1–17. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-hla-desensitization>
13. Valentín DMO. Actividad de trasplante en España por tipo de donante . In: PLAN NACIONAL DE ACCESO A TRASPLANTE DE PACIENTES HIPERINMUNIZADOS 6º Congreso de la Sociedad Gallega de Nefrología [Internet]. Sede Afundación, Ferrol; 2019. p. 1–31. Available from: https://sgan.es/wp-content/uploads/2019/12/10_PATHI-SGAN-19.pdf
14. Mary Carmelle Philogene, PhD D, Daniel C Brennan, MD F. Kidney transplantation in adults: HLA matching and outcomes - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. 1–31. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-hla-matching-and-outcomes?search=hla matching and outcomes kidney transplantation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-hla-matching-and-outcomes?search=hla%20matching%20and%20outcomes%20kidney%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
15. Christina L Klein M, Daniel C Brennan, MD F. Kidney transplantation in adults: ABO incompatibility - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. 1–24. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-abo-incompatibility?search=kidney transplantation in adults ab0 incompatibility&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-abo-incompatibility?search=kidney%20transplantation%20in%20adults%20abo%20incompatibility&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
16. Arjang Djamali, MD, MS F, Daniel C Brennan, MD F. Kidney transplantation in

adults: Prevention and treatment of antibody-mediated rejection of the renal allograft - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-prevention-and-treatment-of-antibody-mediated-rejection-of-the-renal-allograft?search=kidney transplantation in adults Prevention and treatment of antibody-mediated rejection of the renal](https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-prevention-and-treatment-of-antibody-mediated-rejection-of-the-renal-allograft?search=kidney%20transplantation%20in%20adults%20Prevention%20and%20treatment%20of%20antibody-mediated%20rejection%20of%20the%20renal)

17. To ET, Pi I V, Fte AP, Entrad ALA. Junio 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 21]. Available from: http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO_PATHI_actualización2019.pdf
18. MINISTERIO DE SANIDAD SSEI. La ONT presenta los resultados del Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para pacientes hiperinmunizados (PATHI) en el Día Nacional del Donante: Nota de prensa [Internet]. Madrid; 2016. Available from: [http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/1 de Junio - La ONT presenta el programa PATHI en el Día Nacional del Donante.pdf](http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/1%20de%20Junio%20-%20La%20ONT%20presenta%20el%20programa%20PATHI%20en%20el%20Día%20Nacional%20del%20Donante.pdf)
19. Lorenzo Sellarés V. Enfermedad renal crónica. Nefrol al día [Internet]. 2009;16(SUPPL. 4):5–18. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
20. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrologia [Internet]. 2014;34(3):302–16. Available from: <https://revistanefrologia.com/es-documento-sociedad-espanola-nefrologia-sobre-las-guias-kdigo-evaluacion-el-articulo-X0211699514054048>

10. ANEXO

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	≥ 90	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Gravemente disminuido	
G5	< 15	Fallo renal	
Categorías albuminuria	Orina 24h mg/24 h	Muestra Alb/Cre mg/g	Muestra aislada Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	< 30	< 30	< 0,15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	> 0,3
A3: Muy elevada	> 300	> 300	> 300

Tabla 1: Clasificación de los grados de ERC en función de la TFG y la albuminuria o proteinuria (19)

KDIGO 2012 Filtrado glomerular (categorías, descripción y rangos en ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria (categorías, descripción y rangos)		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
G1	Normal o elevado	≥ 90		Monitorizar	Derivar
G2	Ligeramente disminuido	60-89		Monitorizar	Derivar
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G4	Gravemente disminuido	15-29	Derivar	Derivar	Derivar
G5	Fallo renal	< 15	Derivar	Derivar	Derivar

Tabla 2: Pronóstico de la ERC según la TFG y la albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular. Recomendaciones sobre la derivación del paciente con ERC al especialista en Nefrología según la TFG y la albuminuria (20)

***Abreviaturas:** KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Prueba cruzada virtual	Citometría de flujo	Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)	Interpretación
Positiva	Positiva	Positiva	Contraindicación para el trasplante, alto riesgo de rechazo hiperagudo
Positiva	Positiva	Negativa	Riesgo moderado de ABMR, no contraindicación necesariamente para trasplante
Positiva	Negativa	Negativa	Exposición previa a los antígenos HLA del donante, riesgo de respuesta inmune tardía. Posibilidad de falsos positivos de la prueba cruzada virtual
Negativa	Positiva	Positiva	Anticuerpos no-HLA clínicamente irrelevantes; interferencia con fármacos como el Rituximab; falsos negativos en la prueba cruzada virtual
Negativa	Negativa	Positiva	Anticuerpos IgM (HLA o no-HLA)
Negativa	Positiva	Negativa	Falsos negativos en la prueba cruzada virtual; anticuerpos no-HLA clínicamente irrelevantes

Tabla 3: Posibles resultados del estudio de paciente hiperinmunizado (8,11)

Paciente	Sexo	Edad	Fecha tx	Tiempo en diálisis	Tipo de donante	Origen del donante	Nº de tx	Última Cr	CKD-EPI	Estatus
1	1	30	28/01/2004	8	0	Tenerife	2			1
2	0	63	19/10/2009	9	0	Tenerife	1	2,38	21	0
3	1	38	20/06/2011	13	0	Badajoz	2			1
4	1	50	17/08/2015	13	0	Santander	2	3,49	19	0
5	0	47	20/02/2017	8	0	Badajoz	2	1,03	63	0
6	1	66	27/09/2017	21	0	Tenerife	2			2
7	0	51	20/02/2018	5	0	Badajoz	3	1,32	46	0
8	0	44	30/09/2018	4	0	Valladolid	1	1,17	56	0
9	1	67	10/02/2019	9	0	Cartagena	2			2
10	0	50	29/08/2019	40	0	Coruña	3			2
11	0	51	07/09/2020	16	0	Badajoz	2	1,38	44	0

Tabla 4: Pacientes hiperinmunes del Hospital Universitario de Badajoz

*Abreviaturas: Tx: trasplante; Cr: creatinina; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Interpretación de la tabla		
Sexo	1	Hombre
	0	Mujer
Edad	Medida en años	
Fecha tx	Último tx	
Tiempo en diálisis	Medido en años	
Tipo de donante	0	Muerte encefálica
	1	Asistolia
Origen donante	Se muestra la ciudad	
Nº tx	Veces trasplantados	
Última Cr	Creatinina (mg/dl)	
CKD-EPI	De los activos (ml/min)	
Estatus	0	Tx
	1	Diálisis
	2	Exitus

Tabla 5: Interpretación de la Tabla 4