

Ver original en página 54

## Trasplante renal de vivo ABO incompatible

M. Arias<sup>1</sup>, M. López-Hoyos<sup>2</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Nefrología y <sup>2</sup>Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Nefrología 2010;30(1):10-4

**E**l problema, mantenido en el tiempo, de la desproporción entre donantes y receptores en el trasplante renal ha adquirido recientemente una dimensión nueva, que está relacionada con el todavía más escaso, proporcionalmente, número de órganos procedentes de donantes de cadáver jóvenes. En consecuencia, los receptores más idóneos por edad se acumulan en las listas de espera y su permanencia en diálisis se alarga.

Este aspecto cualitativo ha sido otra de las razones para el impulso de la donación de vivo hasta en países como el nuestro, con altos índices de donación de cadáver. Con frecuencia estos receptores, a pesar de tener un donante de vivo con su decisión definitivamente tomada, se encuentran con que su grupo sanguíneo es incompatible con el de dicho donante y algunas veces también que, debido a transfusiones sanguíneas o trasplantes previos fracasados, tienen anticuerpos anti-HLA a títulos altos y prueba cruzada pretrasplante positiva. Estas barreras inmunológicas se están derribando y estos trasplantes empiezan a ser posibles<sup>1,2</sup>.

El impulso de la donación de vivo en trasplante renal procede, por otro lado, de las posibilidades terapéuticas que se han desarrollado para dar una alternativa a los pacientes hipersensibilizados con títulos elevados de anticuerpos anti-HLA<sup>3,5</sup>. Estos pacientes son los que se mantienen durante más tiempo en la lista de espera de trasplante, y menos del 10% de pacientes al año son sometido a trasplantes con el clásico PRA >80%. Los protocolos de desensibilización dirigidos a eliminar los títulos de aloanticuerpos y las células B alorreactivas del organismo del receptor han evolucionado espectacularmente en los últimos 5 años. Tal es su desarrollo que estas estrategias han permitido implantar programas de trasplante renal entre parejas de donante-receptor incompatibles para el grupo sanguíneo ABO<sup>6</sup>.

La diferenciación de los grupos sanguíneos dentro de la especie humana y la aparición de anticuerpos naturales anti-A

y anti-B son barreras que parecían infranqueables a la hora de la realización de un trasplante. El cumplimiento de las reglas de la transfusión sanguínea establecidas desde el descubrimiento de los grupos sanguíneos por Karl Landsteiner a principios del siglo XX se ha considerado inevitable en el trasplante de órganos. Desde hace unos años esta barrera parece haber caído y los trasplantes renales ABO incompatibles se han ido convirtiendo en una realidad clínica irreversible, como corrobora este artículo que describe los casos pioneros en España realizados en el Hospital Clínic de Barcelona desde el año 2006<sup>7</sup>.

El problema acuciante de falta de donantes, el avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en el rechazo humoral de los aloinjertos y el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas ha favorecido que en la actualidad se hayan implantado en diversos países programas de trasplante renal ABO incompatible, una práctica anecdótica y considerada un sacrilegio en las primeras dos décadas de instauración del trasplante renal. El trasplante ABO incompatible de otros órganos no tiene el éxito del trasplante renal y, en general, sólo se ha realizado en situaciones de emergencia, cuando se han desechado otras posibilidades.

Existen principalmente dos mecanismos responsables en último término del éxito del trasplante renal ABO incompatible: la acomodación y la tolerancia humoral. El término de acomodación procede de las primeras experiencias en los años ochenta de supervivencia de injerto renal en casos de incompatibilidad ABO. La incompatibilidad ABO induce un rechazo hiperagudo del injerto renal que se puede prevenir mediante la eliminación de las hemaglutininas anti-ABO en el receptor antes del trasplante. Una vez se supera el rechazo hiperagudo el injerto renal puede «acomodarse»<sup>8</sup>. A pesar del amplio uso del término, aún hoy en día los mecanismos responsables de la acomodación son en gran medida desconocidos.

Los antígenos de grupo sanguíneo son epítomos de carbohidratos unidos a cuatro tipos distintos de cadenas de azúcar, las cuales se unen a glicolípidos o a glicoproteínas de membrana<sup>9</sup>. Hay más de 180 polimorfismos del gen de la glicosil-

**Correspondencia:** Manuel Arias

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

nefarm@humv.es

transferasa para los grupos A y B en la Web del Centro Nacional para la información en biotecnología de EE.UU. y cada uno de los polimorfismos puede referirse a alguno de los alelos ABO. La mayor parte de estos polimorfismos no alteran la actividad de la enzima, pero pueden identificar grupos étnicos en relación con las migraciones. Mínimas diferencias en el ADN determinan la función de la glicosiltransferasa, resultando en los diferentes grupos sanguíneos. La enzima específica para el antígeno A se diferencia de la del antígeno B en 4 aminoácidos de 354 y hay diferencias en las secuencias de los alelos que codifican para las enzimas específicas del A y del O. Las diferencias son suficientes para hacer distintas las características del azúcar terminal que distingue los grupos A, B y O<sup>9</sup>. Un tema relacionado con éste y pendiente de progresos suficientes para su aplicación clínica es el xenotrasplante. Los anticuerpos naturales xenorreactivos, especialmente los antiGal-alfa1-3Gal, tienen una relación clara con los grupos sanguíneos humanos. La molécula Gal-alfa1-3Gal posee una estrecha homología estructural con los grupos sanguíneos humanos y, por tanto, el tipo de grupo de cada individuo puede influir en la formación de anticuerpos antiGal. Así, los títulos de anticuerpos xenorreactivos son más altos en los individuos del grupo O y A que en los grupos B y AB<sup>10</sup>. El camino abierto en los trasplantes ABO incompatibles marcará el recorrido a seguir en los trasplantes entre especies diferentes, ya que ambas barreras han aparecido en cambios moleculares similares a lo largo de la evolución.

Además de los antígenos de membrana, existen epítomos A y B solubles unidos al factor de von Willebrand (vW) circulante<sup>11</sup>. Esta fracción de antígenos A y B circulante es liberada en gran medida por las células endoteliales. Precisamente, se ha demostrado la presencia de antígenos sanguíneos unidos al factor de vW en extractos de arteria renal, lo cual podría tener importancia en la modulación de la respuesta inmunitaria durante el período de acomodación por un mecanismo aún por determinar. Los mejores resultados en trasplante ABO incompatible se han obtenido al trasplantar riñones A2 en receptores O y, es precisamente el subtipo A2 el que se correlaciona con ausencia de antígeno A unido al factor de vW en sangre<sup>12</sup>. Por lo tanto, desde el punto de vista antigénico, es posible que las células endoteliales activadas en un trasplante renal ABO incompatible sean la fuente de antígenos sanguíneos unidos al factor de vW y la modulación de esta activación sea importante para el proceso de acomodación.

Por otro lado, se ha descrito la aparición transitoria o a títulos muy bajos de isoaglutininas durante el período de acomodación en el trasplante renal ABO incompatible. En la serie del Hospital Clínic ocurre algo similar y se observan títulos muy bajos de isoaglutininas en todos los casos salvo en tres (uno sin anticuerpos detectables, otro en el que no se miden y otro con títulos altos). El significado fisiopatológico de este fenómeno no se conoce. La metodología empleada para el estudio de estos anticuerpos sigue siendo básicamente la original y no se han investigado casi nada las especificidades exactas de las

isoaglutininas que reaparecen<sup>13</sup>. Es probable que con la implantación clínica de esta práctica se profundice en el conocimiento de las especificidades reconocidas por los anticuerpos frente a grupo sanguíneo (el epítomo del grupo sanguíneo, regiones de la cadena de azúcar a la que se unen, epítomos compartidos con el factor vW, etc.) y los posibles efectos en la acomodación del injerto renal ABO incompatible.

La formación de isoaglutininas que reaccionan frente a los antígenos de grupo sanguíneo incompatible induce el depósito y la activación de los factores del complemento. Junto con la presencia de títulos bajos de isoaglutininas se encuentra en la mayoría (el 100% en el Hospital Clínic) de los injertos renales ABO incompatibles depósitos de C4d. El C4d es un factor de degradación de C4b, sin actividad biológica identificada hasta el momento, y que se deposita en los capilares peritubulares tras activación de la vía clásica del complemento. En consecuencia, su presencia en las biopsias renales de un aloinjerto renal normal ABO compatible se asocia a la formación de aloanticuerpos y rechazo humoral con muy mal pronóstico<sup>14</sup>. Sorprendentemente, la presencia de estos depósitos en el trasplante renal ABO incompatible no se asocia con rechazo del injerto sino más bien con la acomodación. Una posible explicación reside en que C4d refleja la activación del complemento que no llega a generar el complejo de ataque de membrana C5-9. Por el contrario, la activación del complemento inducida por la unión de los epítomos de grupo A o B ligados al factor vW liberados por las células endoteliales generaría factores del complemento (C1q, iC3b, C5L2) con capacidad antiinflamatoria y supresora de la presentación antigénica y activación de células T15-17. Junto a los factores protectores derivados del complemento se han descrito otros posibles mecanismos reguladores en el propio injerto<sup>18</sup>. Así, la incubación con xenoanticuerpos de células endoteliales *in vitro* induce la producción de óxido nítrico, el cual es capaz de inducir la expresión de moléculas que inhiben la apoptosis endotelial, como Bcl-2 o Bcl-XL. Por otro lado, el óxido nítrico inhibe la secreción del factor de vW y de P-selectina por las células endoteliales. Junto al óxido nítrico se han descrito otras moléculas citoprotectoras con mecanismos similares como la hemooxigenasa-1 o la survivina<sup>18</sup>.

No se debe obviar que la presencia de depósitos de C4d en las biopsias de protocolo del trasplante ABO incompatible puede estar asociada con un desarrollo de daño renal crónico. La serie del Hospital Clínic tiene un seguimiento muy corto y las biopsias se han realizado en su mayoría dentro del primer año y no se demuestran datos de daño crónico. De igual modo, las series de la Clínica Mayo<sup>19</sup> y del Hospital Johns Hopkins<sup>20</sup> que han analizado la presencia de lesiones crónicas, como la glomerulopatía del trasplante, encuentran una incidencia muy baja (por debajo del 20%), pero sólo estudiada en biopsias de protocolo del primer año. El impacto a largo plazo del rechazo agudo mediado por anticuerpos en el trasplante renal ABO incompatible no está todavía bien establecido, pero en la serie de Toki y Tanabe la prevalencia de glomerulopatía del tras-

plante fue más alta y la supervivencia más baja en el grupo que desarrolló esta complicación<sup>21</sup>. Los factores de riesgo fueron un título alto de anticuerpos antieritrocitarios de la clase IgG y la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante, estos últimos con una asociación más significativa que los primeros<sup>21</sup>. En una pequeña serie del Hospital Universitario de Basilea se realizaron biopsias de protocolo hasta el mes 18 posterior al trasplante renal ABO incompatible observándose sólo rechazos leves. Sin embargo, se comunicó que 5 de los 10 pacientes presentaban signos de rechazo crónico mediado por anticuerpos de carácter leve<sup>22</sup>. En definitiva, al igual que en el trasplante ABO compatible, el rechazo en el primer año, sobre todo humoral, marca el pronóstico a largo plazo.

Por último, la acomodación del injerto renal ABO incompatible depende en todo caso del éxito del tratamiento en la reducción de las isoaglutininas previas al trasplante y en las primeras semanas del trasplante. Los protocolos de desensibilización para superar la barrera ABO se introdujeron en la década de 1980, pero su aplicación generalizada se retrasó por las altas tasas de infección y de rechazo<sup>23,24</sup>. Sin embargo, en la era moderna de la inmunosupresión, el uso de protocolos que combinan la eliminación extracorpórea de los anticuerpos y el tratamiento inmunosupresor ha llevado a resultados alentadores, a pesar de su progresiva simplificación<sup>21</sup>. El manejo extracorpóreo más empleado en las primeras experiencias fue la plasmaféresis, mientras que en la actualidad parece imponerse la inmunoadsorción, como en la serie del Hospital Clínic. Junto al manejo extracorpóreo, el acondicionamiento pretrasplante incluye en todos los protocolos infusiones de inmunoglobulinas intravenosas, variando de las series donde lo administran inmediatamente tras la plasmaféresis a los que las intensifican justo antes del trasplante. Además, casi todas las experiencias suelen administrar alguna infusión en los primeros días posteriores al trasplante<sup>19,20,25</sup>. Las propiedades inmunomoduladoras de las inmunoglobulinas intravenosas son conocidas y abarcan múltiples ramas de la respuesta inmunitaria. Más debate ha existido en cuanto al empleo de la esplenectomía. Esta práctica está casi desechada en la actualidad, como en el caso del Hospital Clínic, aunque está ampliamente extendida en países como Japón<sup>23</sup>. La justificación de la esplenectomía en el trasplante renal ABO incompatible radicaba en que con ello se conseguiría la eliminación de las células B memoria y plasmáticas. Sin embargo, se sabe que estas células tienen otros nichos distintos del bazo. Además, el período crítico en el trasplante renal ABO incompatible son los primeros 15 días posteriores al trasplante, cuando se debe inhibir la producción de anticuerpos por debajo de 1:8 en la primera semana y de 1:16 en la segunda<sup>19</sup>. Para ello no se precisa una esplenectomía, puesto que se dispone de tratamientos inmunosupresores desensibilizantes eficaces. Así, Rituximab, el anticuerpo anti-CD20, es capaz de eliminar todas las células B desde el estadio pre-B hasta de célula memoria<sup>26</sup>. Este tratamiento debe iniciarse antes del trasplante, a diferencia de otros tratamientos inmunosupresores dirigidos a bloquear la respuesta celular, y continuar durante el período posterior al

trasplante hasta haber conseguido de forma segura la acomodación. La importancia de la eliminación de células B antes del trasplante con Rituximab viene ejemplificado en el cambio de su manejo descrito por el grupo de trasplante renal del Hospital Clínic. El tratamiento inmunosupresor dirigido frente a las células T debe iniciarse desde el momento del trasplante y se basa habitualmente en triple terapia con tacrolimus, micofenolato (éste ha demostrado capacidad inhibitoria de la respuesta humoral y se está introduciendo en ciertas series en el acondicionamiento previo al trasplante) y prednisona, junto con inducción con un anticuerpo anti-CD25 y timoglobulina<sup>19-23</sup>.

El trasplante ABO incompatible es posible hoy en día con el arsenal terapéutico disponible, aunque los mecanismos básicos que conducen al acondicionamiento del injerto siguen siendo desconocidos en gran medida. No cabe duda de que este tratamiento es más barato que la permanencia en diálisis durante años y que puede ser de mucha utilidad en trasplante renal vivo en que haya incompatibilidad de grupo sanguíneo y tasa elevada de anticuerpos anti-HLA, puesto que el tratamiento es capaz de eliminar los dos tipos de anticuerpos. Sin embargo, es un tratamiento muy caro (evidentemente más que el trasplante ABO compatible). Esta nueva técnica está basada en la utilización de filtros de inmunoadsorción específica que son más eficientes que la plasmaféresis, pero que son también más caros, lo que obligará a entrar en aspectos de financiación en su aplicación más generalizada. Por otro lado, se están buscando alternativas para superar la incompatibilidad ABO. Así, la ONT ha apostado en el último año por el programa de donación renal cruzada en el que pacientes que no puede recibir un riñón de un donante, por incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO o por haber dado la prueba cruzada positiva, puedan intercambiar los donantes, de manera que cada uno de los receptores reciba un riñón compatible y los donantes puedan realizar su deseo de donación. Es un programa complejo desde el punto de vista organizativo y ético-legal, pero que ha empezado con éxito en julio de 2009 al realizar el trasplante cruzado de las dos primeras parejas. Los pacientes propuestos para un trasplante ABO incompatible deberían ser informados de la posibilidad de donación cruzada y de las ventajas y riesgos de ambas técnicas. En síntesis, conviene recordar que hasta un 36% de los pacientes estudiados para trasplante de vivo tienen un donante ABO incompatible y, por otro lado, con respecto a la donación cruzada sólo el 31% de las parejas han podido encontrar un par de intercambio en condiciones óptimas<sup>27</sup>.

En el trasplante renal ABO incompatible quedan incógnitas por resolver, pero se ha dado un paso más en la aplicación del trasplante renal a casos individuales complejos solucionando problemas a pacientes concretos, que es la misión última del trasplante y de cualquier otra innovación en medicina. Debemos felicitar al equipo y al hospital que ha introducido esta técnica en España y felicitarnos todos nosotros por la posibilidad de utilizarla en nuestros pacientes.

## CONCEPTOS CLAVE

1. La barrera del grupo sanguíneo parece haber caído y los trasplantes renales ABO incompatibles se han ido convirtiendo en una realidad clínica irreversible.
2. Existen principalmente dos mecanismos responsables en último término del éxito del trasplante renal ABO incompatible: la acomodación y la tolerancia humoral.
3. La presencia de depósitos de C4d en las biopsias de protocolo del trasplante ABO incompatible es muy frecuente y no parece tener efecto perjudicial sobre el injerto a corto plazo, aunque queda pendiente de demostrarse su efecto a largo plazo.
4. El mayor avance en la implantación clínica del trasplante ABO incompatible se ha debido a las técnicas de desensibilización y de eliminación de isoaglutininas, donde han ganado peso la inmunoadsorción y los anticuerpos anti-CD20 y ha perdido protagonismo la esplenectomía.
5. Los diferentes protocolos terapéuticos han evolucionado persistiendo los buenos resultados a pesar de su progresiva simplificación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valentín MO, Garrido G, Martín Escobar E, De la Rosa G, Mahillo B, Domínguez-Gil B, et al. Donation and kidney transplantation activity in Spain. 2006. *Nefrología* 2007;24:434-8.
2. Domínguez-Gil B, Pascual J. Living donor renal transplantation in Spain: a great opportunity. *Nefrología* 2008;28:143-7.
3. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000;70:887-95.
4. Theruvath TP, Saidman SL, Mauyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Toloff-Rubin N, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001;72:77-83.
5. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai C-H, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.
6. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-1.
7. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, Lozano M, Gutiérrez-Dalmau A, Esforzado N, et al. Trasplante renal ABO incompatible: de un sueño a una realidad. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona. *Nefrología* 2009;29:54-63.
8. Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:76-85.
9. Milland J, Sandrin MS. ABO blood group and related antigens, natural antibodies and transplantation. *Tissue Antigens* 2006;68:459-66.
10. Holgersson J. Can ABO-incompatible organ transplantation pave the way for clinical xenotransplantation? *Transplantation* 2007;84:548-50.
11. Matsui T, Fujimura Y, Nishida S, Titani K. Human plasma  $\alpha$ 2-macroglobulin and von Willebrand factor possess covalently linked ABOH blood group antigens in subjects with corresponding ABO phenotype. *Blood* 1993;82:663-8.
12. Brown S, Collins PW, Bowen DJ. Heterogeneous detection of A-antigen on von Willebrand factor derived from platelets, endothelial cells and plasma. *Thromb Haemost* 2002;87:990-6.
13. Kobayashi T. Standardization of the assay method for anti-A/B antibody titers and its problems. En: Takahashi K, ed. *ABO-incompatible organ transplantation from Japan*. Amsterdam: Elsevier, 2006; pp. 3-7.
14. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual M, Saidman S, Williams WW, Toloff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2208-14.
15. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, Zahorchak AF, Logar AJ, Papworth GD, et al. Internalization of circulating apoptotic cells by splenic marginal zone dendritic cells: dependence on complement receptors and effect on cytokine production. *Blood* 2003;101:611-20.
16. Wagner C, Hansch GM, Stegmaier S, Deneffle B, Hug F, Schoels M. The complement receptor 3, CR3 (CD11b/CD18), on T lymphocytes: activation-dependent up-regulation and regulatory function. *Eur J Immunol* 2001;31:1173-80.
17. Kildsgaard J, Hollmann TJ, Matthews KW, Bian K, Murad F, Wetsel RA. Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a endotoxin-shock. *J Immunol* 2000;165:5406-9.
18. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003;3:952-60.
19. Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME, Grande JP, Moore B, Winters JL, et al. A comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in

- ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2005;80:1572-7.
20. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, Kraus ES, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* 2009;87:1246-55.
  21. Toki D, Ishida H, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant* 2009;9:567-77.
  22. Oettl T, Halter J, Bachmann A, Guerke L, Infanti L, Oertli D, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:298-303.
  23. Alexandre GP, et al. Present experience in a series of 26 ABO-incompatible living donorenal allografts. *Transplant Proc* 1987;19:4538-42.
  24. Tanabe K, et al. Long-term results of ABO incompatible living kidney transplantation: a single center experience. *Transplantation* 1998;65:224-8.
  25. Takahashi K. ABO-incompatible organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2007;12:409-14.
  26. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Practice Nephrol* 2006;2:221-30.
  27. Gentry SE, Segev DL, Montgomery RA. A comparison of populations served by kidney paired donation and list paired donation. *Am J Transplant* 2005;5:1914-21.