

Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible. Revisión

Ángel Alonso Hernández, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreiro Hermida, María Calvo Rodríguez, Andrés López Muñiz

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). A Coruña

NefroPlus 2018;10(2):1-10

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El trasplante renal de donante vivo es la mejor opción para la mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, pero en un tercio de los casos se ve limitada por incompatibilidad ABO y/o HLA entre donante y receptor. Para resolver esta situación, las alternativas son la donación renal cruzada y la desensibilización, cada una con ventajas e inconvenientes. La desensibilización está al alcance de cualquier programa de trasplante renal, puede hacerse en situación de prediálisis y permite unos buenos resultados de supervivencia (paciente e injerto) a medio y largo plazo, con un aceptable perfil de complicaciones y una buena relación coste-beneficio.

En esta revisión analizaremos las principales controversias que afectan al proceso de desensibilización: tipo de aféresis, inmunosupresión, objetivos para realizar el trasplante con seguridad, perfil de las complicaciones (quirúrgicas, inmunológicas, infecciosas) y resultados, entre otros aspectos, y mencionaremos nuestra propia experiencia tras 48 trasplantes ABO incompatibles.

Palabras clave: Trasplante renal de donante vivo. ABO incompatible. Desensibilización. Rituximab.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) de donante vivo es la mejor opción para la mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, pues permite obtener los mejores resultados funcionales y de supervivencia. Sin embargo, en torno a un 30% de las parejas donante-receptor son incompatibles, ya sea en grupo sanguíneo ABO y/o por la presencia de anticuerpos donante específicos anti-HLA. En esta situación, o se descarta el trasplante de vivo o, si se mantiene esta opción, las alternativas comprenden la donación renal cruzada (DRC) o la desensibilización (DS), alternativas que, en ocasiones, son complementarias más que antagónicas¹.

La DRC es la mejor opción, pero se ve limitada por el número de parejas, los grupos sanguíneos de la pareja donante-receptor y el nivel de sensibilización HLA. La DS es más costosa, el nivel de inmunosupresión, mayor, lo que conlleva riesgos, y los resul-

tados son inferiores a los obtenidos con un donante compatible (aunque superiores a los de la diálisis), sobre todo cuando coexisten incompatibilidad ABO y sensibilización HLA; por el contrario, permite elegir el momento del trasplante, lo que incluye la posibilidad de efectuarlo antes de que el paciente entre en diálisis, una situación ideal desde el punto de vista clínico, psicológico y también económico.

Las glucoproteínas del sistema ABH se expresan en la membrana de los eritrocitos y en múltiples tejidos y órganos. A nivel renal, en el epitelio de los túbulos contorneado distal y colector y en el endotelio vascular (capilares, arterias y venas), lo que explica el elevado riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos tras un TR ABO incompatible —ABOi— (aunque el riesgo es bajo en caso de donante grupo A2 para receptor grupo O con títulos bajos de isoaglutininas). La intensidad de la expresión antigénica tisular es muy importante y podría explicar por qué algunos paciente presentan un rechazo humoral con títulos bajos de isoaglutininas y, por el contrario, otros lo hacen con títulos elevados².

Tan pronto como en 1955, David Hume expresó su escepticismo acerca de que el TR ABOi fuese factible y esta idea se mantuvo varias décadas más; de hecho en las guías de la EDTA de 2000 todavía se consideraba como una contraindicación absoluta. Tras una primera experiencia en Bélgica en 1982, fue a partir de 1987 en Japón, debido a la escasez de donantes fallecidos, y

Correspondencia: Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

angel.alonso.hernandez@sergas.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

posteriormente en Escandinavia, Estados Unidos y últimamente en Corea, Australia, Países Bajos, España, etc., que el TR de donante vivo ABOi se convirtió en una opción comúnmente aceptada para paliar el déficit de donantes³⁻⁶. Estas experiencias han hecho modificar las citadas guías, que actualmente lo incluyen como una opción terapéutica más⁷. En nuestro país, varios centros, incluido el nuestro, han iniciado este tipo de trasplantes a lo largo de la última década.

TRASPLANTE RENAL ABO INCOMPATIBLE: CONTROVERSIAS

A pesar de la creciente evidencia disponible, en ausencia de estudios controlados y aleatorizados, existen numerosas controversias, que distan de estar resueltas, dentro de los esquemas de DS (acomodación) en este tipo de trasplantes. Puede decirse que hay tantos esquemas de DS como centros realizan trasplantes ABOi, aunque las diferencias, con frecuencia, suelen ser menores.

Cuando se habla de DS se está hablando de modulación de la respuesta inmunológica mediante una o varias de las siguientes opciones:

- Depleción de anticuerpos mediante plasmaféresis —PFS— (recambios plasmáticos) o inmunoadsorción (IA).
- Reducir la producción de anticuerpos con esplenectomía (ya abandonada) o rituximab (RTX).
- Actuar de forma pleiotrópica sobre la respuesta inmune con inmunoglobulina intravenosa (IgIV).
- Inhibición de la activación del complemento con eculizumab.
- Nivel de inmunosupresión adecuado.

El objetivo es reducir el nivel de anticuerpos por debajo de un umbral prefijado, con el objetivo de minimizar el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos, que pueda comprometer la viabilidad del injerto.

Los temas de controversia más habituales son:

- Técnica de aféresis: PFS, IA, ninguna.
- Papel del RTX: siempre, cuándo, dosis.
- Utilidad de la IgIV.
- Método para cuantificar isoaglutininas.
- Tipo de inmunosupresión.
- Necesidad de aféresis postrasplante.
- Acomodación.
- Papel de las biopsias de protocolo.
- Perfil de las complicaciones (quirúrgicas, infecciosas, inmunológicas, tumorales).
- Resultados (frente a los del trasplante compatible o la diálisis).
- Impacto económico.

Estos puntos son los que se van a analizar en esta revisión, en función de la evidencia publicada y de nuestra propia experiencia basada en 48 TR ABOi, realizados en el período 2008-2018. Nuestro esquema de DS ABO está representado en la figura 1.

Técnicas de aféresis

Todas las técnicas de aféresis disponibles, básicamente PFS, PFS de doble filtración (DF) e IA, son eficaces para reducir el nivel de anticuerpos (isoaglutininas) en el receptor de un TR ABOi^{2,8-10}. En general, las columnas específicas (tipo Glycosorb ABO), que básicamente extraen isoaglutininas, son más eficientes, mejor toleradas y con menos efectos adversos^{11,12}; por el contrario, tienen el inconveniente de que pueden reducir los niveles de anticuerpos IgG frente a antígenos polisacáridos del neumococo y *Haemophilus* (no afectan al nivel de anticuerpos frente al tétanos o la difteria). Su impacto clínico es desconocido^{10,12}. Las columnas de IA no específica (tipos Therasorb, Immunisorba o Globaffin, etc.) son menos eficientes para extraer isoaglutininas de tipo IgM e inmunoglobulinas de subclase IgG3¹³. La utilización de cada una de ellas dependerá de cir-

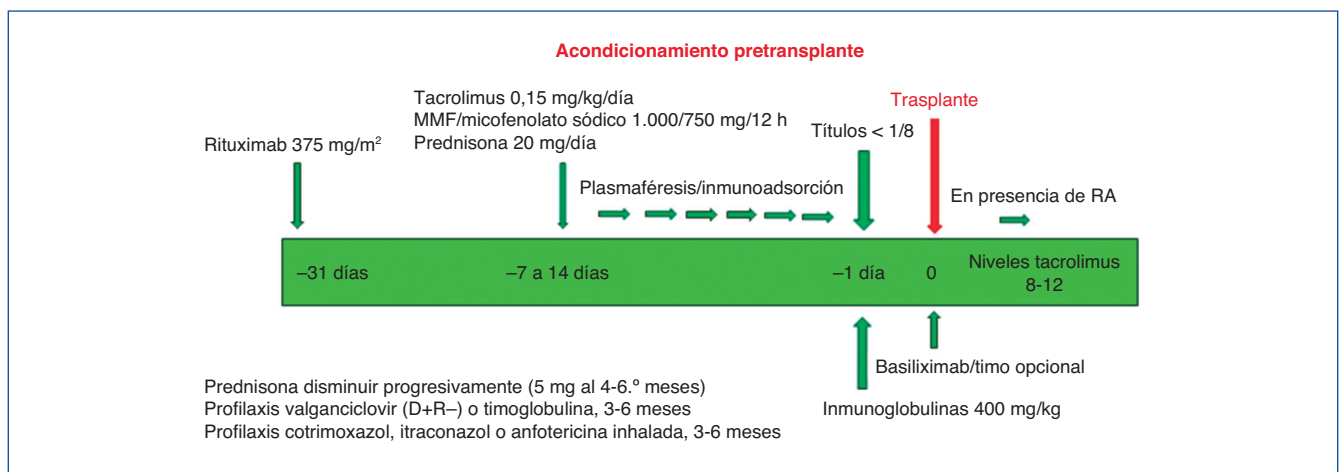


Figura 1. Protocolo de acondicionamiento de trasplante renal ABOi en A Coruña.

MMF: micofenolato mofetilo; RA: rechazo agudo.

cunstancias locales o disponibilidad; por ejemplo, en Estados Unidos no se utilizan columnas de IA al no estar aprobadas por la FDA. En Europa, en general, se utilizan la IA (específica o no) y la PFS; en Estados Unidos, la PFS, y en Japón la DF, y, en menor medida, la PFS.

El coste económico de la IA es 2-3 veces superior al de la PFS (coste 600-1.000 euros/sesión), aunque el diferencial podría reducirse haciendo sesiones de IA más intensivas (3-5 volúmenes plasmáticos en cada sesión), lo que permitiría reducir más rápidamente los títulos de isoaglutininas, con una buena tolerancia, aunque la experiencia con estos tratamientos intensivos es limitada y no está claro si podrían saturar las columnas en pacientes con títulos altos de isoaglutininas¹⁰. Algún estudio ha recomendado la reutilización de las columnas de IA Glycosorb ABO¹⁴, pero el procedimiento no está estandarizado y el fabricante no se responsabiliza de sus consecuencias. Las columnas no específicas Therasorb son regenerables y, por tanto, reutilizables. Evidentemente pueden combinarse varias técnicas en un mismo paciente, por ejemplo PFS e IA, con el objetivo de reducir costes y efectos adversos.

El límite máximo de isoaglutininas para aceptar la DS varía entre programas; en general suele ser $\leq 1:512$, aunque algunos programas aceptan títulos superiores¹⁵. Los pacientes con títulos muy altos son difíciles de desensibilizar, no solo por el elevado número de aféresis precisas (coste, efectos adversos), sino también por el rebote de anticuerpos que se produce después de cada procedimiento, lo que impide llegar al título objetivo para trasplantar con seguridad. En la mayoría de pacientes, los títulos basales de IgG suelen ser superiores a los de IgM. Es importante repetir los títulos de isoaglutininas al inicio de la DS, pues pueden variar significativamente respecto a controles previos, en relación con la propia técnica o porque realmente varíen, en relación con eventos inmunizantes o simplemente de forma fisiológica.

Otro aspecto que se debe considerar es el número de aféresis necesario para trasplantar, que dependerá del título basal de isoaglutininas, del procedimiento de aféresis empleado (tipo de técnica, volumen de plasma tratado por sesión) y del título objetivo prefijado por cada programa. Aunque el título de isoaglutininas para trasplantar varía entre centros, la mayoría acepta cifras $< 1:8$ (IgG e IgM), aunque algunos aceptan $1:16$ e incluso $1:32$, pero estas cifras hay que ponerlas en caución, toda vez que se pueden haber cuantificado mediante métodos poco precisos, con un alto nivel de subjetividad². Normalmente, después de un procedimiento de aféresis estándar los títulos se reducen 2-3 pasos, para rebotar de forma variable, en general 1-2 pasos, lo que permite avanzar en la DS.

En nuestra experiencia, con un título objetivo $< 1:8$, los pacientes con un título inicial de IgG $< 1:32$ necesitaron menos sesiones de aféresis ($2,3 \pm 1,5$), mayormente PFS (89%), que aquellos con un título $1:32-1:256$, que necesitaron $5,6 \pm 1,2$ sesiones, y en el 79% se utilizó la PFS; por último, los que presentaban títulos mayores de $1:256$ (límite, $1:512$) necesitaron $10,3 \pm 2,9$ sesiones, y se utilizó IA en el 30% o ambas técnicas, IA + PFS,

en el 60%. Estos datos son similares a los publicados en la literatura^{4,9}.

Cuando se han comparado diversas estrategias de IA en relación con la evolución, no se han encontrado diferencias en la reducción de los títulos de isoaglutininas, complicaciones, función renal, incidencia de rechazo o supervivencia del paciente o del injerto⁹. Cuando se han comparado IA y PFS, algún estudio no ha encontrado diferencias en la supervivencia del paciente o del injerto (censurada)⁵, mientras que otros señalan que ambas supervivencias son mejores en los pacientes tratados con IA¹⁶.

Un último punto que hay que considerar es la necesidad de aféresis en pacientes con títulos basales bajos de isoaglutininas ($< 1:16$). En un estudio del Hospital Clínic de Barcelona, basado en 16 TR ABOi con títulos basales $< 1:16$, tratados con RTX y PFS, y un título objetivo $< 1:8$, precisaron una media de 1,7 PFS, aunque los pacientes con títulos $< 1:8$ precisaron una o ninguna. No se hicieron PFS después del trasplante¹⁷. En otro estudio con 16 trasplantes y títulos basales $\leq 1:16$, tratados con inmunosupresión basada en basiliximab y triple estándar, sin aféresis, la supervivencia del paciente y del injerto fue del 100% (a 3 años). Solo un paciente (con anticuerpos anti-HLA) desarrolló un rechazo agudo mediado por anticuerpos¹⁸. Estos y otros estudios indican que el esquema de DS debe de ser individualizado, cara a reducir costes y efectos adversos. Es factible, sin embargo, que los pacientes con títulos bajos de isoaglutininas puedan beneficiarse del empleo de PFS pretrasplante, a través de la depleción de mediadores proinflamatorios, y reducir el riesgo de rebote de isoaglutininas en el período postrasplante inmediato, un período crítico para el desarrollo de acomodación.

Papel del rituximab

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humanizado frente al antígeno de membrana CD20, presente en los linfocitos B maduros y sus precursores, pero no en las células plasmáticas. Actúa por citotoxicidad (directa, mediada por anticuerpos y mediada por complemento) e inducción de apoptosis. Antes de su utilización, la esplenectomía se consideraba casi imprescindible para el éxito del TR ABOi, sin embargo se asociaba a múltiples complicaciones (quirúrgicas e infecciosas), además de su irreversibilidad, lo que llevó a su sustitución por el RTX, a modo de "esplenectomía farmacológica", a partir del año 2002.

El empleo del RTX en el acondicionamiento ABO es controvertido en varios aspectos, fundamentalmente en definir si es imprescindible, cuándo administrarlo, dosificación y complicaciones.

El RTX no es imprescindible para el éxito de TR ABOi; así, en un reciente metaanálisis con 4.810 pacientes, un 45% se sometió a esplenectomía, un 35% se trató con RTX y el resto con ninguna de ellas¹⁶. Algunos grupos han abandonado su empleo, con buenos resultados^{19,20}. En general se acepta que el empleo de RTX en TR ABOi reduce el rebote de isoaglutininas en el

postrasplante precoz y el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos. También se ha objetivado que reduce la aparición de anticuerpos anti-HLA específicos de donante de novo y el riesgo de rechazo crónico mediado por anticuerpos respecto a los no tratados con RTX²¹.

Respecto a la dosificación, la más extendida es una sola dosis de 375 mg/m² (o una dosis fija de 500 mg), que se recomienda en los trastornos neoplásicos de células B. Con esta dosis, en receptores adultos de un TR, se induce una completa depleción de células B en sangre periférica e injerto renal, efecto que se mantiene hasta 2 años; el efecto también es duradero, pero más limitado, en bazo y ganglios linfáticos²². Otros autores recomiendan dosis inferiores, incluso tan bajas como 50 o 100 mg/m², con resultados similares a las dosis estándar²³. La vida media del RTX es de unos 12 días.

El efecto del RTX se aprecia muy rápidamente, al eliminar las células B de sangre periférica dentro de las 72 h siguientes a su administración. El efecto máximo se presenta tras un período de 3 semanas a 6 meses, por lo que su administración, en los esquemas de DS, suele hacerse 1 mes antes de la fecha prevista del trasplante, aunque hay grupos que lo administran más tardíamente, en los días previos al inicio de la DS. El RTX es extraíble por PFS, por lo que esta técnica se debe evitar durante al menos 3 días después de la administración del fármaco.

En general, el RTX es bien tolerado. Pueden producirse reacciones alérgicas, en ocasiones graves, durante o poco después de la administración, por lo que se recomienda premedicación con acetaminofén y antihistamínicos. También se asocia a neutropenia, hipogammaglobulinemia y reactivación de infecciones como citomegalovirus (CMV), tuberculosis, hepatitis B o virus JC. El aumento de otras infecciones, que no se encuentra siempre, es difícil de desligar del resto de la inmunosupresión utilizada²⁴.

Inmunoglobulina intravenosa

La IgIV tiene múltiples efectos sobre la respuesta inmune, algunos de los cuales no están bien definidos. Se acepta que los más importantes son: el bloqueo del receptor Fc de la membrana leucocitaria, la inhibición de la activación del complemento y la inducción de anticuerpos antiidiotipo, que tienen un efecto neutralizante sobre los anticuerpos anti-HLA circulantes. Su papel en el trasplante de órgano sólido se ha revisado en los últimos años^{25,26}. Varios estudios, incluido un ensayo clínico multicéntrico²⁷, han demostrado la eficacia de la IgIV en DS HLA y en facilitar el acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados, pero también en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos²⁵ o en el rechazo celular refractario²⁸.

El papel de la IgIV en el trasplante ABOi está peor definido, aunque se ha analizado en varios estudios observacionales, en general asociada a otros tratamientos, en especial RTX. Hay evidencia de que el empleo profiláctico de IgIV reduce el rebote de anticuerpos en el posoperatorio, el riesgo de rechazo agudo

y mejora la supervivencia del injerto²⁵. Su efecto beneficioso sobre el riesgo infeccioso está por definir. El empleo rutinario de IgIV dentro de los esquemas de DS en TR ABOi no es universal y muchos grupos no la utilizan^{2,9} o la han abandonado con buenos resultados²⁹.

Aunque algunos grupos utilizan dosis bajas de IgIV (100 mg/kg) después de cada procedimiento de aféresis, la dosis más habitual, al menos en Europa, es de 500 mg/kg de inmunoglobulina inespecífica, administrada la víspera del trasplante (día -1), aunque algún grupo³⁰ prefiere dividir la dosis y administrarla los días -4 y -1 para evitar una sobrecarga de volumen o un ascenso de los títulos de isoaglutininas, esto último es especialmente frecuente con algunos tipos de preparaciones de IgIV que contienen concentraciones altas de isoaglutininas³¹, lo que también puede conllevar un mayor riesgo de anemia hemolítica autoinmune (test de Coombs positivo)³².

En general, los efectos adversos son ligeros: cefalea, náuseas, astenia, mialgias, artralgias, escalofríos y dolor lumbar. Se han descrito complicaciones graves como meningitis aséptica o eventos tromboticos, pero son muy infrecuentes y la causalidad no siempre está clara. Algunos casos de eventos tromboticos coronarios y también de daño renal agudo, por necrosis tubular aguda con presencia de vacuolización (nefropatía osmótica), se han observado en pacientes tratados con dosis altas de algunas preparaciones de IgIV que tienen un alto contenido de sucrosa y elevada osmolaridad³³.

Métodos para cuantificar isoaglutininas

Las isoaglutininas son anticuerpos naturales, de tipo IgG e IgM y, en menor medida, de tipo IgA (sobre todo en pacientes grupo O). Los títulos de anticuerpos varían entre individuos, con la edad, en respuesta a eventos inmunizantes (vacunas, infecciones o embarazos) e incluso de forma estacional.

Conocer el nivel (títulos) y tipo de isoaglutininas es un aspecto fundamental para decidir la posibilidad real de DS y la modalidad de aféresis. El método de cuantificación ideal debería de ser: fácil, rápido, sencillo, económico y reproducible. Hay diversos métodos: hemaglutinación por centrifugación; hemaglutinación en microtarjeta de gel; ELISA; citometría de flujo; resonancia superficial de plasmones, etc. Los métodos convencionales basados en hemaglutinación (técnica de tubo) tienen grandes limitaciones debidas al tiempo de centrifugación, la temperatura, la concentración de eritrocitos y si estos son del donante o son células comerciales (*pool*), entre otras. El método de referencia sería la citometría de flujo³⁴, pero no es practicable en la clínica diaria y menos durante el proceso de DS, en el que el flujo de información debe ser ágil; además tiene un coste elevado.

Dadas las limitaciones del método tradicional de hemaglutinación, las técnicas de microtarjeta de gel, para isoaglutininas de tipo IgG e IgM frente a eritrocitos del donante o células comerciales, son las más utilizadas en la actualidad, al aproximarse razonablemente al método ideal, y además reducen la variabilidad intraindividual e intercentros³⁵.

Durante el proceso de DS, suelen monitorizarse los títulos de isoaglutininas antes de iniciarse los procedimientos de aféresis y posteriormente al finalizar cada sesión y antes de la siguiente, para ver el nivel de rebote. Siempre que sea posible se harán frente a hematies del donante y de no ser así frente a células comerciales (los resultados pueden variar). En nuestro programa, hacemos el último control de isoaglutininas la víspera del trasplante (tras la última aféresis) y a veces la mañana de la cirugía (estos trasplantes se hacen por la tarde), para descartar rebote tras la administración de la IgIV en pacientes con títulos previos en el límite deseado.

Como se comentó previamente, el nivel de isoaglutininas más aceptado para trasplantar es $< 1:8$, con variaciones entre centros². Los títulos basales de anticuerpos (pre-DS) y los títulos postrasplante tienen un bajo poder predictivo de desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos (RMA)³⁶.

Tras el alta hospitalaria, la monitorización rutinaria de isoaglutininas no es necesaria, salvo que existiese indicación clínica para ello.

Inmunosupresión

Normalmente es similar a la de un paciente estándar, basada en esteroides, tacrolimus y derivados del ácido micofenólico, tratamiento que se introduce en el momento de iniciar la DS. Las dosis y los niveles valle son los habituales. Ya se comentó el papel del RTX y la IgIV. En la mayoría de los programas utilizamos inducción con basiliximab (días 0 y +4), o bien timoglobulina en pacientes con criterios de alto riesgo inmunológico⁵.

Un aspecto controvertido es la retirada de esteroides. Se ha visto que la retirada precoz es razonablemente segura en pacientes seleccionados, aunque la incidencia de rechazo agudo es superior³⁶. La información sobre la retirada tardía también es limitada. Un estudio reciente mostró que la retirada tardía se asociaba a una incidencia de rechazo agudo del 19%³⁷. La realización de una biopsia previa a la retirada, para descartar rechazo subclínico, podría facilitar el abordaje de estos pacientes³⁶. Los inhibidores de mTOR utilizados de novo se asociaron a una alta tasa de complicaciones quirúrgicas (40%), en general ligeras, y a una incidencia de rechazo celular del 12%; por el contrario, el riesgo de infección por CMV es menor (4%)³⁸. No hay evidencia que permita recomendar cualquier esquema de minimización de inmunosupresión en receptores de un trasplante ABOi.

Aféresis postrasplante

Aunque, de nuevo, hay diferencias entre centros, la tendencia actual es que, en ausencia de sensibilización HLA, las aféresis rutinarias postrasplante no son necesarias, aun en pacientes con un rebote de isoaglutininas, y se reservan para pacientes que presenten alguna indicación clínica: injerto inicialmente no funcionante, sospecha de rechazo agudo, deterioro funcional sin causa evidente, etc.^{12,29,39}. Nuestra propia experiencia indica que

el empleo rutinario de aféresis postrasplante no añade beneficio clínico alguno.

Algunos grupos las mantienen de forma rutinaria durante la primera semana, 1 a 3 procedimientos; otros solo en pacientes con títulos basales altos de isoaglutininas (pre-DS) o en caso de rebote de anticuerpos durante el período posoperatorio, sin que exista acuerdo sobre el título a partir del cual estarían indicadas^{11,12}.

Acomodación

En la década de los ochenta del pasado siglo, se publicaron algunos trabajos en los que se comunicaba que la reducción del nivel de isoaglutininas antes de un TR ABOi permitía prolongar la supervivencia del injerto a largo plazo^{40,41}. También se objetivó que, a pesar de la detección de anticuerpos circulantes y de la persistencia de expresión antigénica a nivel del injerto, este no se rechazaba⁴². Basándose en estos y otros hallazgos, se razonó que era factible que el injerto desarrollase algún cambio que lo hacía refractario al daño humoral, y a esta condición se la denominó "acomodación", y se supuso que tendría aplicación clínica, fundamentalmente en el campo del xenotrasplante⁴³ y, posteriormente, en el trasplante de órgano sólido en general⁴⁴. En la actualidad se acepta en que es un fenómeno especialmente frecuente en el TR ABOi^{11,12,45}. Su papel en el trasplante HLA incompatible es más controvertido^{45,46}.

La acomodación en trasplante ABOi se ha intentado definir por la presencia de una serie de criterios, como serían: isoaglutininas circulantes, histología renal normal, expresión de antígeno A o B en el injerto y una función renal normal⁴⁷. En 2006, la American Society of Transplantation alcanzó un consenso para establecer que ocurría acomodación cuando se detectaba C4d en los capilares peritubulares (CPT), sin daño histológico, y en presencia de una función renal normal¹¹. La acomodación es diferente de la tolerancia, es un estado de no respuesta inmune a antígenos extraños en ausencia de tratamiento inmunosupresor. La acomodación se mantiene si el injerto se trasplanta a un nuevo receptor, la tolerancia no.

Los mecanismos de la acomodación no están bien definidos pero, de forma simplificada, parece que se origina por un daño endotelial no letal, debido a un nivel bajo de anticuerpos o con poca afinidad y al bloqueo de la activación del complemento⁴⁴⁻⁴⁹, que llevan a que se produzcan cambios fenotípicos a nivel del endotelio que lo hacen refractario al daño mediado por anticuerpos³⁷. Estos cambios se desarrollan dentro de las 2-3 primeras semanas del trasplante y explican, al menos en parte, que no sea necesario tratamiento alguno cuando se produce un rebote de isoaglutininas postrasplante en pacientes asintomáticos⁵⁰. En el TR ABOi, la acomodación se ve facilitada por: reducción del nivel de isoaglutininas (aféresis), bloqueo de la activación del complemento (IgIV) e inmunosupresión (RTX, etc.). Hay evidencia de que las columnas de IA específicas (Glycosorb ABO) también bloquean la activación del complemento⁵¹. Por último, el eculizumab, un anticuerpo monoclonal fren-

te al factor C5, podría facilitar el desarrollo de acomodación, pero también el que receptores de un TR ABOi pudieran trasplantarse con títulos altos de isoaglutininas (con o sin intento de DS), con el objetivo de evitar el riesgo de un rechazo agudo precoz mediado por anticuerpos y facilitar la viabilidad del injerto⁵². Eculizumab es eficaz como terapia de rescate del rechazo humoral grave y del rechazo refractario^{53,54}.

Papel de la biopsia de protocolo

En ausencia de sensibilización HLA e indicación clínica, la utilidad de este tipo de biopsia no está clara, aunque en ocasiones puede aportar información relevante.

En un estudio publicado en 2006, en biopsias de protocolo o por indicación clínica, realizado en 24 receptores de un TR ABOi y 66 HLAi, se concluyó que la presencia de C4d en los CPT (biopsia de protocolo o indicación) se asoció con signos histológicos de RMA en los receptores de un TR HLAi, pero no en los de un ABOi. En este caso, la positividad del C4d alcanzó el 75% (en su mayoría eran biopsias de protocolo)⁵⁵. En otro estudio retrospectivo, en el que se investigó la presencia de C4d en 89 biopsias de protocolo de 48 trasplantes ABOi, que fueron comparadas con 250 controles procedentes de 133 TR ABO compatibles (ABOc), el 94% de los injertos ABOi presentaba depósito de C4d en los CPT (difuso en un 66%). Este depósito no se asoció a signos histológicos de RMA. No se apreciaron diferencias en la incidencia de glomerulopatía de trasplante. Los autores concluyen que la presencia de C4d en un riñón ABOi, en una biopsia de protocolo por lo demás normal, no tiene relevancia diagnóstica o terapéutica⁵⁶. En línea con esta observación, en un estudio basado en 33 receptores de un TR de donante vivo ABOi tras DS, a los que se les realizó una biopsia de protocolo a los 1 y/o 3 y 6 meses, a 28 de los cuales se les realizó además una biopsia a los 12 meses, se objetivó que la presencia de C4d en CPT, sin otros signos de rechazo, se asoció con menores índices de cronicidad: glomerulopatía de trasplante, fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) y fibrosis intimal arterial⁵⁷. La positividad del C4d en CPT es frecuente en biopsias tempranas postrasplante y tiende a decaer con el paso del tiempo⁵⁸.

En un estudio basado en 10 TR ABOi, con biopsias de protocolo a los 0 y 7 días y 3, 6, 12 y 18 meses, se objetivó un rechazo agudo Ila de Banff en la biopsia del día 7 en 3 pacientes, y en 1 paciente en las biopsias de los 3 y 6 meses, respectivamente. Estos 5 episodios se resolvieron con tratamiento esteroideo. Aunque 7 pacientes presentaron viremia BK, en ningún paciente se objetivó nefropatía por poliomavirus (NPV)⁵⁹. En un amplio estudio realizado con 327 pacientes que recibieron un TR de donante vivo tras DS basada en RTX y PFS, de los cuales 101 eran ABOi, que fueron biopsiados de forma protocolizada a los 3 y 12 meses, no se encontraron diferencias histológicas significativas entre ambos grupos (ABOi frente a ABOc); específicamente, la incidencia de rechazo agudo, FI/AT y NPV fueron similares⁶⁰.

En resumen, en un TR ABOi, la presencia de C4d en los CPT, en ausencia de otros hallazgos histológicos, es un signo de acomoda-

ción y no tiene otra relevancia clínica. El valor diagnóstico de la presencia de C3d, con o sin C4d, está por definir^{29,55}. El diagnóstico de RMA se basará en criterios morfológicos, inmunohistoquímicos y serológicos, según las recomendaciones del Consenso de Banff⁶¹.

Perfil de las complicaciones

- *Complicaciones quirúrgicas.* Con la excepción de la hemorragia, son las habituales de cualquier TR²⁹. El incremento del riesgo de hemorragia se objetiva tanto en series individuales como en series basadas en registros, aunque no siempre alcanza significación estadística al compararlo con el riesgo en trasplantes compatibles⁶²⁻⁶⁶. Se aprecia tanto en pacientes tratados con PFS como con IA⁶⁶, aunque un estudio señala que es más frecuente en pacientes tratados con IA específica⁶⁷. Se han implicado diferentes factores: coagulopatía secundaria a aféresis⁶⁴, trombopenia/trombopatía en relación con el número de procedimientos de aféresis⁶⁷, heparinización durante el trasplante⁶³, deficiencia adquirida de factor XIII (menor con IA que con PFS)⁶⁸, etc.

La hemorragia es una complicación relevante. De Weerd et al, en una serie de 65 trasplantes ABOi, comunicaron un 29% de necesidad de transfusiones y 3 pacientes necesitaron reintervención; tras un análisis multivariante, asocian la hemorragia al número de sesiones de IA⁶⁷. Zschiedrich et al reportan un 38% de revisiones quirúrgicas, un 21% por hemorragia, que atribuyen a la inyección de heparina durante la reperfusión del injerto tras la extracción⁶⁵. En nuestra serie (48 TR ABOi), un 50% de los pacientes presentó hemorragia en el lecho quirúrgico, un 60% precisó transfusión y un 14,6%, reintervención. No se detectó ningún trastorno de coagulación, aunque el nivel de fibrinógeno fue inferior en los pacientes tratados con PFS frente a IA; por el contrario, el descenso plaquetario fue mayor en el grupo de pacientes con IA. No analizamos el factor XIII.

- *Complicaciones infecciosas.* De nuevo, los resultados son heterogéneos. Se ha descrito un incremento de infecciones de la herida quirúrgica y del tracto urinario^{5,12,16,64,66,69,70} por CMV, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus BK y *Pneumocystis jirovecii*; sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias respecto a los trasplantes compatibles^{62,71,72}. En nuestra experiencia, la enfermedad por CMV (síndrome viral) fue la infección más frecuente (19%), y un 12% desarrolló viremia BK, aunque ninguno NPV.

Las diferencias entre centros se pueden deber a diferencias en la técnica de aféresis, empleo y dosis de RTX, administración de IgIV, pauta de inmunosupresión (inducción y mantenimiento) y tipo de profilaxis antiinfecciosa, etc. Las infecciones se asocian con un incremento en la mortalidad precoz^{5,16,64,66}.

- *Complicaciones tumorales.* En este caso parece haber consenso en que, a pesar del incremento del nivel de inmunosupresión, el riesgo de neoplasia no está incrementado respecto a los receptores de un TR ABOc^{5,16,73,74}. En nuestra serie, un paciente desarrolló un tumor renal de células claras en un riñón nativo, que se resolvió mediante nefrectomía.

- **Complicaciones inmunológicas.** El rechazo agudo mediado por anticuerpos es la primera causa de pérdida de injerto tras un TR ABOi¹¹ y son fundamentalmente pérdidas precoces^{66,75}. Tras un período silente de unas 48 h, el RMA suele ocurrir dentro de las primeras 3 semanas del trasplante, y es infrecuente después (en ausencia de sensibilización HLA), en presumible relación con el desarrollo de acomodación^{16,76}. Los factores de riesgo más implicados en el desarrollo de RMA son el título de isoaglutininas en el momento del trasplante (no el basal previo a la DS) y la coexistencia de sensibilización HLA^{75,77}.

La incidencia de RMA oscila entre un 10 y un 30%¹¹. En un reciente metaanálisis, la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia fue del 32,9%; de ellos un 34,6% fue RMA. Estos episodios fueron diagnosticados entre los días 0 y 12 postrasplante¹⁶. Un estudio unicéntrico, que comparó trasplantes ABOi (n = 101) frente a trasplantes ABOc (n = 226), no halló diferencias en la incidencia de rechazo agudo subclínico ($p = 0,4$) o rechazo agudo (celular o mediado por anticuerpos) ($p = 0,8$) entre ambos grupos⁶⁰; mientras que en otro metaanálisis, publicado en 2018, basado en 26 estudios unicéntricos de pequeñas cohortes, que también comparó TR ABOi frente a TR ABOc, las incidencias de rechazo agudo confirmado por biopsia (riesgo relativo [RR]: 1,39; $p < 0,01$) y de RMA (RR: 3,86; $p = 0,001$) fueron superiores en los primeros. La incidencia de RMA parece especialmente baja en pacientes DS con columnas de IA, específicas o no^{8,9,30}. En nuestra serie, con DS basada en PFS y/o IA específica y RTX, la incidencia de rechazo agudo fue del 8,7% al quinto año (n = 5); de ellos un rechazo mixto en una paciente con sensibilización HLA concomitante, que perdió el injerto por un rechazo refractario.

Supervivencia

- **Supervivencia del paciente.** En algunos estudios se admite que la supervivencia del paciente a corto plazo es inferior, fundamentalmente por un incremento de mortalidad de causa infecciosa^{5,66,78}, mientras que la supervivencia a largo plazo es similar a la del trasplante ABOc^{2,3,5,16,60,66,76}. En un metaanálisis publicado en 2016¹⁶, la supervivencia del paciente al quinto año fue superior al 90% en las DS con aféresis, RTX e inmunosupresión estándar (esteroides, tacrolimus y micofenolato), hallazgos similares a los publicados en la literatura²⁻⁵. También se apreció una mejor supervivencia en los tratados con RTX frente a los que fueron esplenectomizados, y una tendencia a mejores resultados en los tratados con IA frente a los tratados con PFS (aunque ambas técnicas no se compararon directamente)¹⁶. En nuestra serie, la supervivencia del paciente al quinto año fue del 97%, concordante con lo publicado en la literatura más reciente⁶⁶.
- **Supervivencia del injerto.** En línea con lo ya expuesto, la supervivencia a corto plazo suele ser inferior a la del TR ABOc, por causas inmunológicas (con frecuencia ligadas a sensibilización HLA) o técnicas^{5,66,75,77}, aunque algunos estudios encuentran supervivencias del 100%^{9,18,59,78}. En todo caso, la pérdida del injerto es un evento infrecuente tras un TR ABOi,

como se demuestra en un reciente metaanálisis, con una cifra del 4,2% a 1 año (no censurada)⁶⁶. Es importante destacar que, no siempre, los estudios muestran la supervivencia del injerto ABOi una vez censurada la muerte del paciente; en este sentido, un estudio muy reciente encuentra un descenso de la supervivencia renal censurada, aunque solo en pacientes mayores de 50 años⁷⁹. En nuestra serie, la supervivencia del injerto al tercer año (muerte no censurada) es del 93%. Hay coincidencia en que la supervivencia a largo plazo es similar a la del trasplante de donante vivo compatible.

Como resumen, cabe señalar que la muerte del paciente o la pérdida del injerto postrasplante son eventos infrecuentes tras un TR ABOi, aunque más frecuentes que tras un TR compatible^{66,80}.

Impacto económico

Es evidente que el proceso de DS tiene un coste económico, variable según el procedimiento de aféresis utilizado, el empleo de RTX o IgIV, y las complicaciones (hemorragia, rechazo, infecciones), pero puede ser coste efectivo comparado con la opción de mantener al paciente en diálisis⁸¹⁻⁸³, y todo ello sin penalizar la supervivencia del paciente. El acuerdo no es universal^{84,85}.

La alternativa al TR ABOi, la DRC, tiene sus limitaciones y es difícil de implementar en pacientes en situación de prediálisis. Sin embargo, la DRC y el TR ABOi pueden ser opciones complementarias^{1,86,87}.

CONCLUSIONES

En conclusión, el TR ABOi es una buena opción para incrementar el número de trasplantes de donante vivo. Permite soluciones locales para parejas incompatibles, puede hacerse en situación de prediálisis (el 50% en nuestra serie), con las ventajas que ello conlleva, y es una opción alternativa (a veces única, a veces complementaria) a la DRC. El proceso de DS, al alcance de la mayoría de centros trasplantadores, debe hacerse de forma individualizada para reducir costes y efectos adversos. Los resultados de función y supervivencia, a largo plazo, son similares a los obtenidos con un TR ABOc, aunque la tasa de complicaciones precoces es mayor. La implementación de grandes programas nacionales o transnacionales de DRC podría reducir la necesidad de estos trasplantes incompatibles, pero no evitarlos.

Conflicto de intereses

El autor A. Alonso ha recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Astellas, Novartis y Chiesi, no relacionados con el trabajo publicado. El autor C. Fernández ha recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Alexion, Novartis y Chiesi, no relacionados con el trabajo publicado. El resto de los autores no presentan conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. El TR de donante vivo ABOi es una buena opción, al alcance de cualquier programa, con buenos resultados y una tasa de complicaciones asumible.
2. El beneficio clínico supera al mayor coste respecto al trasplante compatible.
3. Es una opción complementaria a la donación renal cruzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant.* 2010;10:449-57.
2. Rydberg L, Skogsberg J, Mölne J. ABO antigen expression ingraft tissue: Is titration against donor erythrocytes relevant? *Transplantation.* 2007;84:S10-2.
3. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;84:S4-7.
4. Tyden G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation. A three-center experience with 60 consecutive transplantation. *Transplantation.* 2007;83:1153-5.
5. Montgomery J, Locke J, King K, Segev D, Warren D, Kraus ES, et al. ABO incompatible kidney transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation.* 2009;87:1246-55.
6. Opelz G, Morath C, Süsal C, Hien T, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplant performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation.* 2015;99:400-4.
7. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
8. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2394-400.
9. Morath C, Becker L, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J, et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation.* 2012;93:827-34.
10. Schwenger V, Morath C. Immunoadsorption in nephrology and transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2407-13.
11. Shin M, Kim SJ. ABO-incompatible kidney transplantation. Current status and uncertainties. *J Transplant.* 2011;2011:970421.
12. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-incompatible transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:234.
13. Wahrmann M, Schiermann M, Marinova L, Cormoczi GF, Derfler K, Fehr T, et al. Anti A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2122-9.
14. Schiesser M, Steinemann D, Hadaya K, Huyen-do U, Eisenberger U, Binet I, et al. The reuse of immunoadsorption columns in ABO-incompatible kidney transplantation is efficient: The Swiss experience. *Transplantation.* 2015;99:1030-5.
15. Koshino K, Okamoto M, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Matsuyama M, et al. The excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation with high titer (>2048) using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy: two case reports. *Transplant Proc.* 2011;43:2379-82.
16. Lo P, Sharma A, Craig J, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2016;100:933-42.
17. Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sánchez-Escuredo A, Blasco M, et al. Desensitization in ABO-incompatible kidney transplantation with low ABO iso-agglutinin titers. *Transplant Proc.* 2015;47:2340-2343.
18. Masterson R, Hughes O, Walker R, Hogan C, Haeusler M, Robertson AL, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant.* 2014;14:2807-13.
19. Montgomery RA, Locke JE. ABO-incompatible transplantation: less may be more. *Transplantation.* 2007;84:S8-9.
20. Flint SM, Walker R, Hogan C, Haeusler M, Robertson A, Francis DM, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody reduction and standard immunosuppression. *Am J Transplant.* 2011;11:1016-24.
21. Kokei N, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. *Am J Transplant.* 2012;12:469-76.
22. Genberg H, Hansson A, Wernerson L, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:2418-28.
23. Hatakeyama S, Fujita T, Murakami R, Suzuki Y, Sugiyama N, Yamamoto H, et al. Outcome comparison of ABO-incompatible kidney transplantation with low-dose rituximab and ABO-compatible kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46:445-8.
24. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2018;102:44-58.
25. Sherata N, Palda V, Meyer R, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transf Med Rev.* 2010;24 Suppl 1:S7-27.

26. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:196-202.
27. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adults patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *Am J Soc Nephrol.* 2014;15:3256-62.
28. Luke P, Scantlebury V, Jordan SC, Vivas C, Hakala T, Jain A, et al. Reversal of steroid-and-antilymphocyte-antibody rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001;72:419-22.
29. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen, B, Seidl M, Emmrich F, Pisarski P, et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Int.* 2015;28:387-97.
30. Oppenheimer F, Revuelta, I, Serra N, Lozano M, Gutierrez-Dalmau A, Esforzado N, et al. Trasplante renal ABO incompatible: de un sueño a una realidad. *Experiencia del Hospital Clinic de Barcelona. Nefrologia.* 2010;30:54-63.
31. Staley EM, Carruba SS, Manning M, Pham HP, Williams LA 3rd, Marques MB, et al. Anti-blood group antibodies in intravenous immunoglobulin may complicate interpretation of antibody titers in ABO-incompatible transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:2483-6.
32. Kahwali J, Baker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high dose IVIg therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1993-7.
33. Vo AA, Cam V, Toyoda M, Puliya DP, Lukovsky M, Bunnapradist S, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:844-52.
34. Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM, Hathaway M, Zehnder D, Mitchell D, et al. Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86:474-7.
35. Kumlien G, Wilpert J, Säfwenbergh J, Tyden G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S17-9.
36. Yeon Koo T, Yang J. Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation. *Kidney Res Clin Prct.* 2015;34:170-9.
37. Novosel MK, Bistrup C. Discontinuation of steroids in ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Int.* 2016;29:464-70.
38. Koch M, Wiech T, Marget M, Peine S, Thude H, Achilles EG, et al. De novo mTOR inhibitor-based immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29:1021-8.
39. Geyer M, Donauer J, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Wisniewski U, et al. Preemptive postoperative antigen antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S40-3.
40. Chopek MW, Simmons RL, Platt J. ABO-incompatible renal transplantation: initial immunopathologic evaluation. *Transplant Proc.* 1987;19:4553-7.
41. Alexandre G, Pirson Y, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Moriau M, et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc.* 1985;17:138-43.
42. Barnett A, McAlack RF, Morris M, Chopek MW, Platt JL. ABO-incompatible renal transplantation: a qualitative analysis of native endothelial tissue ABO antigens after transplant. *Transplant Proc.* 1989;21:783-5.
43. Platt J, Vercellotti GM, Dalmasso A, Matas AJ, Bolman RM, Najarian JS, et al. Transplantation of discordant xenografts: a review of progress. *Immunol Today.* 1990;11:450-6.
44. Lynch RJ, Platt J. Accommodation in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:165-70.
45. Dörling A. Transplant accommodation: Are the lessons learned from xenotransplantation pertinent for clinical allotransplantation? *Am J Transplant.* 2012;12:545-53.
46. Salama A, Delikouras A, Pusey CD, Cook HT, Bhargal G, Lechler RI, et al. Transplant accommodation in highly sensitized patients: A potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant.* 2001;1:260-9.
47. Park W, Grande P, 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 rejection. *Am J Transplant.* 2003;3:952-60.
48. Dehoux JP, Gianello P. Accommodation and antibodies. *Transplant Immunol.* 2009;21:106-10.
49. Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, Yazaki S, Iwamoto M, Furusawa T, et al. Comparative study on signal transduction in endothelial cells after anti-a/b and human leukocyte antigen antibody reaction: implication of accommodation. *Transplantation.* 2012;93:390-7.
50. Ishida H, Kondo T, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K. Postoperative rebound of antibody type antibodies and antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-related kidney transplantation. *Transplant Int.* 2014;28:286-96.
51. Biglarnia A, Nilsson B, Tufveson G, Nilsson T, Wadström J. Desensitization protocol with antibody-specific immunoadsorption strongly interferes with complement activation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2011;93:87-92.
52. Wada A, Okumi M, Omoto K, Yamashita K, Shimmura H, Tanabe K. Successful ABO-blood incompatible kidney transplantation under eculizumab induction. *Brussels: ESOT; 2015. Poster P116.*
53. Locke J, Magro C, Singer A, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009;9:231-5.
54. Stewart Z, Collins T, Schlueter A, Raife TI, Holanda DG, Nair R, et al. Case report: Eculizumab rescue of severe accelerated antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplant. *Transplant Proc.* 2012;44:3033-6.
55. Haas M, Rahman M, Racusen L, Kraus E, Bagnasco E, Segev DL, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO-and HLA-incompatible renal allografts: Correlation with histologist findings. *Am J Transplant.* 2006;6:1829-40.
56. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:86-94.
57. Haas M, Degev D, Racusen L, Bagnasco S, Locke J, Warren DS, et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:197-204.
58. Chow K, Flint S, Shen A, Landgren A, Finlay M, Murugasu A, et al. Histological and extended clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy or rituximab. *Transplantation.* 2017;101:1433-40.

59. 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.
60. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, Okabe Y, Kitada H, Okumi M, et al; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) investigators. Histological analysis in ABO-compatible and ABO-incompatible kidney transplantation by performance of 3-and-12 month protocol biopsies. *Transplantation*. 2017; 101:1416-22.
61. Racusen L, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:415-20.
62. Wilpert J, Fischer K, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:3778-86.
63. Renner F, Czekalinska B, Kemkes-Mattes B, Feustel A, Stertmann WA, Padberg W, et al. Postoperative bleeding after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:4164-6.
64. Lentine K, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98:54-65.
65. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seild M, Hils S, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantation between 2004 and 2014: a single center experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:663-71.
66. De Weerd A, Betjes G. ABO-incompatible kidney transplant outcomes. A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1234-43.
67. De Weerd E, Van Agteren M, Leebeek F, Ijzermans J, Weimar W, Betjes G. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transplant Int*. 2015;28:25-33.
68. Focosi D. Acquired factor XIII deficiency after desensitization as a potential contributor to postoperative bleeding: more than meets the eye. *Transplant Int*. 2015;28:246-7.
69. Habicht A, Broker V, Blume C, Lorenzen J, Shiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients. A single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4124-31.
70. Barnett A, Mancok M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transplant Int*. 2014;27:187-96.
71. Genberg H, Kumlien G, Wennberg I, Berg D, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008; 85:1745-54.
72. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2894-900.
73. Yamamoto T, Kawaguchi T, Watarai Y, Tujita H, Haramitsu T, Nanmoku K, et al. Potent immunosuppression for ABO-incompatible renal transplantation may not be a risk factor for malignancy. *Transplant Proc*. 2012;44:210-3.
74. Hall E, Engels F, Montgomery R, Segev D. Cancer risk after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:476-9.
75. Montgomery J, Berger J, Warren D, James N, Montgomery R, Segev D. Outcomes of ABO-incompatible transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603-9.
76. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11:128-41.
77. Toki D, Ishida K, 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.
78. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murukami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011;91: 853-7.
79. Mustian MN, Cannon RM, MacLennan PA, Reed RD, Shelton BA, McWilliams DM, et al. Landscape of ABO-incompatible live donor kidney transplantation in the US. *J Am Coll Surg*. 2018;226: 615-21.
80. Locke J. Expand the pool of living donors for kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1142-3.
81. Tyden G. Cost effectiveness of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:166-7.
82. Schnitzler M, Machnicki G. ABO-incompatible living donor Transplantation: Is it economically "compatible". *Transplantation*. 2006; 82:168-9.
83. Axelrod, Segev D, Xiao H, Schnitzler M, Bennan D, Dharnidharta V, et al. Economic impacts of ABO-incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients. *Am J Transplant*. 2016;16:1465-73.
84. Schwartz J, Stegall M, Kremers W, Gloor J. Complications, resource utilization and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:155-63.
85. Held P, Mc Cormick F. ABO-incompatible kidney transplants: Twice as expensive, half as good. *Am J Transplant*. 2016;16:1343-4.
86. De Clerk M, Witvliet M, Haase-Kromwijk M, Claas F, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation*. 2013;82:1616-20.
87. Ferrari P, Hughes P, Cohnsey S, Woodroffe C, Fidler S, D'Orsogna LL. ABO-incompatible matching significantly enhances transplant rates in kidney paired donation. *Transplantation*. 2013;96:821-6.