

Trasplante renal con antígenos leucocitarios humanos (HLA) incompatibles. Revisión

Constantino Fernández Rivera, María Calvo Rodríguez, Tamara Ferreiro Hermida, Daniela Astudillo Jarrín, Catuxa Rodríguez Magariños, Andrés López Muñiz, Sara Erráez Guerrero, Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2021;13(1):10-29

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Los pacientes con antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigens*) incompatibles presentan una prueba cruzada positiva frente a su donante y está asociada a la existencia de anticuerpos específicos.

Las opciones de trasplante renal con HLA incompatibles son la incorporación a un programa de trasplante renal cruzado, la desensibilización, la inclusión en lista de espera en programas para pacientes hipersensibilizados, como el Plan Nacional de Acceso al Trasplante a Pacientes Hiperinmunizados (PATHI) en España o el Kidney Allocation System (KAS) en EE. UU., y, posiblemente, la combinación de las tres. La elección de una u otra dependerá de la disposición de un donante vivo, del grado de sensibilización y las características de los programas de trasplante de cada país.

La probabilidad de trasplante renal mediante la donación cruzada en pacientes sensibilizados es inferior al 20%, con baja incidencia de rechazo y excelente tasa de supervivencia. La probabilidad, si se emplea la desensibilización, oscila entre el 37 y el 96%, variando los resultados según los protocolos empleados, que presentan una frecuencia elevada de rechazo agudo mediado por anticuerpos. La inclusión en lista de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) ha permitido el trasplante hasta el 30% en 3 años, con una incidencia de rechazo menor que con desensibilización. Dada la baja probabilidad de trasplante que incluya las opciones por separado, se han realizado trasplantes renales tras desensibilización en programas de trasplante cruzado, por lo que se ha reducido el tiempo en la lista de espera con excelentes resultados.

Las opciones actuales son insuficientes para resolver, en su mayoría y con efectividad, el acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados, por lo que es necesario implementar medidas adicionales, como nuevos agentes desensibilizantes, optimización de donantes y receptores, combinación de programas de donante cruzado o donante fallecido con desensibilización y, muy importante, medidas encaminadas a la prevención de la sensibilización.

Palabras clave: Citotoxicidad mediada por complemento. Citometría de flujo. cPRA. Desensibilización. Eculizumab. Hipersensibilizados. HLA incompatibles. Imlifidasa. Inmunoadsorción. Inmunoglobulinas. KPD. MFI. NKR. NLDSS. PATHI. KAS. Plasmaféresis. Trasplante renal cruzado. Rituximab.

HLA incompatible kidney transplantation. Review

HLA incompatible patients present a cross-match positive against donor and this event is associated with the presence of donor specific antibodies.

The HLA incompatible kidney transplantation options are kidney paired transplantation, the desensitization, the patient allocation in specific programs of hypersensitized patients (PATHI, KAS) and possibly the combination of three. The election of one or other will depend on the possibility of living donor, the grade of sensitization and the specific characteristics of wait list of each country.

Correspondencia: Constantino Fernández Rivera

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

constantino.fernandez.rivera@sergas.es

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

The probability of kidney transplantation in kidney paired transplantation in hypersensitized patients is lower 20%, but this approach offers an excellent survival with low incidence of acute rejection. The probability of kidney transplantation using desensitization ranges between 37 and 96% presenting a higher incidence of acute rejection. The allocation in specific programs like KAS or PATHI, had permitted the possibility of kidney transplantation in 30% of patients in 3 years with a lower incidence of acute rejection respect to desensitization but higher respect to kidney paired transplantation. The combination of desensitization with kidney paired transplantation has showed excellent results in some hospitals in the USA.

The current options are enough to solve with efficacy the access to the kidney transplantation in hypersensitized patients, being necessary to implement additional protocols: new agents, optimization of donors and recipients, the combination of desensitization with allocation programs or kidney paired transplantation and prevention measures to avoid sensitization.

Key words: Complement-dependent cytotoxicity. Flow cytometric. cPRA. Desensitization. Eculizumab. Hypersensitization. Incompatible HLA. Imlifidase. Immunoabsorption. Immunoglobulins. KDP. MFI. NKR. NLDSS. PATHI. KAS. Plasmapheresis. Kidney paired donor transplant. Rituximab.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se considera la mejor opción terapéutica de la insuficiencia renal crónica¹. En España, en 2019 se realizaron 3.415 trasplantes renales, con una tasa de donación de 49 ppm, una tasa de trasplante de 116 ppm y una tasa de trasplante renal de 76,8 ppm, lo que hace que sea el primer país del mundo en donación y en trasplante renal². Cada año se incorporan al programa de diálisis el 2,3% de pacientes procedentes de un trasplante en situación de disfunción crónica según los datos del Registro Español de Enfermos Renales de 2016³. Esto, unido a pacientes que han tenido embarazos y que han precisado el uso de transfusiones, hace que la cifra de pacientes altamente sensibilizados, aquellos con una reactividad estimada frente al panel (cPRA) superior al 98%, en lista de espera en España haya aumentando progresivamente hasta el 13,8% en el último informe del PATHI⁴. Esta incidencia en otros países es variable, con el 7,1% en EE. UU.⁵, el 16,8% en Corea⁶ o el 26% en el Registro Inglés⁷, si bien este último está basado en pacientes sensibilizados más del 85%. El número de pacientes altamente sensibilizados es cada vez mayor, lo que, unido a la imposibilidad de lograr un donante con una prueba cruzada negativa, hace que estos pacientes permanezcan un gran período de tiempo en las listas de espera. En 2018 se publicaron los resultados de un grupo internacional de trabajo para tratar de afrontar el problema de la sensibilización en trasplante⁸.

La definición de paciente sensibilizado es bastante ambigua, pero la presencia de anticuerpos frente a su donante en el suero de un candidato a trasplante se considera un factor de riesgo para desarrollar un rechazo mediado por anticuerpos y, por tanto, contraindicaría el trasplante⁹. La cifra o punto de corte para considerar a un paciente hipersensible varía según los países, los métodos de cálculo, los registros y las series. En Francia, el 25% de los pacientes en lista de espera tienen una reactividad frente al panel (PRA) por encima del 5%¹⁰. En 2006, datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) encuentran un tiempo de espera del trasplante 2 veces superior en aquellos pacientes con PRA superior al 30% frente a los que presentan una PRA inferior

y, por tanto, definiendo sensibilizados a aquellos con una PRA superior al 30%¹¹, si bien el término de altamente sensibilizado se reserva para candidatos al trasplante con una cPRA superior al 80%^{12,13} o en determinados programas superior o igual al 98%⁴. Aunque la cifra de cPRA es importante en el pronóstico de pacientes y sobre todo el sistema de asignación a determinados programas de trasplante, la sola presencia de un anticuerpo en el suero de un paciente frente a su donante ya condiciona la posibilidad del trasplante.

La detección de pacientes sensibilizados ha cambiado notablemente en los últimos años con el avance de técnicas muy sensibles, que son capaces de detectar niveles muy bajos de anticuerpos, además de identificar la clase de anticuerpo^{14,15}. Con esta tecnología, podemos conocer la fuerza o intensidad de la sensibilización, la especificidad antigénica, la capacidad de fijar el complemento o determinar el tipo de inmunoglobulina que conforma el anticuerpo. El riesgo de que un paciente hipersensible pueda presentar un rechazo agudo mediado por anticuerpos está estratificado según estas últimas características¹⁶.

Las opciones de trasplante para pacientes hipersensibles varían en función de la existencia de un donante vivo o no. Si no existe incompatibilidad, se procedería al trasplante; si, por el contrario, existe incompatibilidad entre donante y receptor, las opciones van a la incorporación en listas de trasplante renal cruzado (TRC), tratamiento mediante desensibilización (DS) o incorporación a listas de donante fallecido, tanto locales como específicas para pacientes hipersensibilizados: KAS (EE. UU.) o PATHI (España), entre otras. Desde hace casi 2 décadas se han diseñado protocolos de desensibilización basados en el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVG), distintas técnicas de aféresis y agentes deplecionantes de linfocitos B o células plasmáticas, con diferentes resultados. Recientemente, se han incorporado nuevas opciones de desensibilización que incluyen: agentes bloqueadores del complemento, imlifidasa (endopeptidasa) y agentes bloqueantes de interleucina 6 (IL-6) o de su receptor, que han hecho que disminuya la incidencia de rechazo agudo, si bien el pronóstico a medio plazo se desconoce¹⁷.

El objetivo del presente trabajo es realizar una aproximación al manejo del paciente con HLA incompatibles, bien sea porque presenta títulos elevados de cPRA o títulos bajos, pero con una prueba cruzada positiva frente a su donante.

DEFINICIÓN

Se considera sensibilizado al paciente que en algún momento de su vida ha desarrollado anticuerpos anti-HLA. La presencia de anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor dirigidos frente a su donante predispone a presentar una prueba cruzada positiva y es una contraindicación para la realización del trasplante⁹, y, si este se lleva a cabo en esas condiciones, presentará un rechazo hiperagudo, caracterizado por la infiltración de neutrófilos en los glomérulos y capilares peritubulares con hemorragia intersticial, necrosis fibrinoide y trombosis de pronóstico irreversible¹⁸.

Hace menos de 30 años se consideraban hipersensibilizados aquellos pacientes con más de 50% del PRA¹⁹. En EE. UU., una tercera parte de los pacientes en lista de espera para un trasplante están sensibilizados (cPRA superior al 20%) y se definen como muy sensibilizados a partir de más del 80% de cPRA y altamente sensibilizados por encima del 99% del cPRA¹². En Reino Unido, este último punto de corte está en cPRA del 85%⁷, en Eurotransplant del 85%²⁰, en Portugal del 50-80%²¹, en Turquía del 80%²² y en Taiwán del 80%²³. En España, el programa PATHI⁴ establece una cifra de corte para su inclusión del 98% de cPRA. La importancia de estas cifras reside en que van a condicionar la posibilidad de acceso a un trasplante. En un modelo matemático desarrollado en EE. UU., para un paciente altamente sensibilizado (cPRA del 99,999%) se necesitarían 300.000 cruces para obtener un donante compatible¹⁴.

CAUSAS DE SENSIBILIZACIÓN

Existen factores sensibilizantes conocidos y, en general, semejantes en casi todos los grupos de estudio, que son la existencia de embarazos o abortos previos a la inclusión en lista, las transfusiones de sangre y, sobre todo, el haber recibido un órgano con incompatibilidades. Se ha publicado la sensibilización a través de homoinjertos o dispositivos de asistencia ventricular, especialmente en trasplante cardíaco. Los efectos sensibilizantes no son estáticos y los recuerdos inmunizantes, como nuevos embarazos, intervenciones o infecciones, pueden desencadenar respuesta inmunitaria y aumentar así el título de anticuerpos y la intensidad de fluorescencia media (MFI, *mean fluorescence intensity*)^{4,8,24,25}.

La aparición de anticuerpos específicos del donante durante el trasplante guarda una relación estrecha con la inmunosupresión recibida, ya sea por el hallazgo de niveles bajos de anticalcineurínicos durante el primer año²⁶, por la elevada variabilidad de estos en determinados pacientes^{27,28} o por la falta de adherencia²⁹. En Japón han observado un aumento de anticuerpos específicos del donante en relación con la infección por citomegalovirus (CMV) y la infradosificación de los derivados del ácido micofenólico³⁰. La suspensión de la inmunosupresión, unida a

la nefrectomía, una vez que el paciente ha iniciado diálisis tras un trasplante, son, además, factores implicados en la sensibilización³¹.

INCIDENCIA DE SENSIBILIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA

La incidencia recogida en las distintas publicaciones difiere en función de la definición de sensibilización, del punto de corte escogido para determinar la incidencia y de las características particulares del estudio. En EE. UU., la proporción de pacientes con un porcentaje superior al 98% de cPRA ha disminuido según los datos del registro norteamericano publicados en 2019, desde el 9,4% en 2013 hasta el 7,2% en 2017⁵. En España, la cifra de hipersensibilizados por encima del 98% de cPRA fue del 13,8% en 2019⁴. En Reino Unido, el 26% de los pacientes que están en lista de espera de trasplante renal tienen un cPRA superior al 85%⁷. En Eurotransplant, el 5,2% tenía un cPRA superior al 85%²⁰ en 2018, el 16,8% en Corea⁶ y hasta el 25% en Francia¹⁰. Esta incidencia cambia en función de los programas de asignación de pacientes hipersensibilizados. En el registro norteamericano de la Organ Procurement and Transplantation Network, con datos de 2018, la cifra con un cPRA por encima del 98% fue del 10%³².

OPCIONES DE TRASPLANTE

Ante un paciente con HLA incompatibles, existen diversas opciones que dependerán de si tiene la oportunidad de un trasplante renal procedente de un donante vivo o no.

Si no se dispone de un donante vivo, las opciones en lista de espera de donante fallecido son: inclusión en listas de espera locales, inclusión en programas de asignación a pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) o proceder a la DS mientras permanece en lista de espera con el objetivo de disminuir el cPRA y así aumentar las posibilidades de una prueba cruzada negativa (fig. 1).

Opciones de trasplante de donante fallecido

Listas de espera locales

La probabilidad de un trasplante en listas de espera locales es baja, prácticamente inaccesible. En 2013, Fernández et al. comunicaron una frecuencia inferior al 1% de trasplante en pacientes con PRA >70%³³.

Listas de hipersensibilizados

Como consecuencia del incremento de pacientes hipersensibilizados en las listas de espera, se han creado protocolos en los distintos países para tratar de disminuir esta tendencia. En EE. UU., en diciembre de 2014 se puso en marcha el KAS, que otorgaba una puntuación adicional según el grado de sensibilización. Desde la puesta en marcha del KAS, el tiempo en lista de espera de los pacientes altamente sensibilizados (98-100%) disminuyó de 19 a 3,2 años³⁴. La probabilidad de trasplante al año varía entre el 9,4% en pacientes con cPRA >99,9% y el 32,5% en pacientes con cPRA entre el 99,5 y el 99,9% aunque la media de pacientes con cPRA >80% es del 20,1%. La superviven-

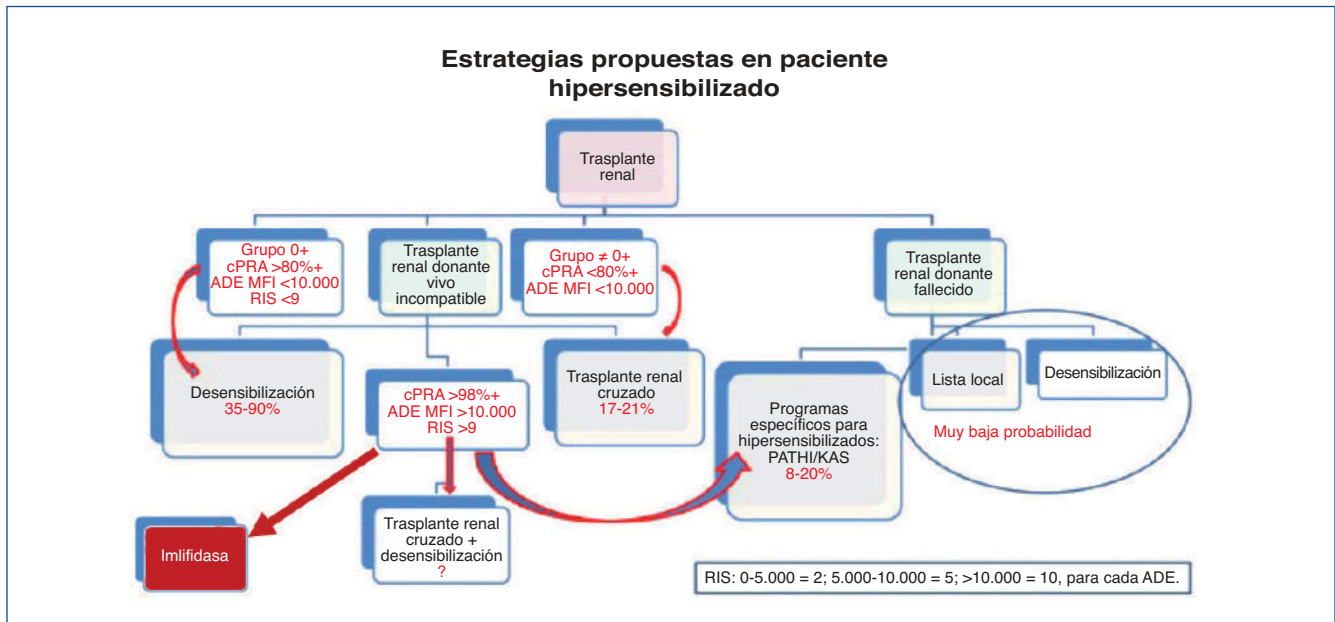


Figura 1. Estrategia de aproximación al paciente hipersensibilizado.

La posibilidad de trasplante en un paciente con antígenos leucocitarios humanos incompatibles depende de la existencia de un donante vivo o no. Si accede a la lista de donante fallecido, las posibilidades en listas locales son escasas; mediante desensibilización depende de la experiencia del centro, y en programas como PATHI o KAS son del 3 al 20%. Si existe la posibilidad de donante vivo, las posibilidades van a depender del grado de sensibilización y grupo sanguíneo. Entre un trasplante cruzado, las posibilidades suelen estar en el 15% al año, que aumenta mediante desensibilización entre el 30 y el 90%. Existe alrededor del 30% de pacientes que inician desensibilización y no se trasplantan, especialmente pacientes del grupo O y cPRA >98%. En este último caso deben ofrecerse combinaciones de desensibilización y trasplante cruzado o PATHI o desensibilización con imlifidasa.

ADE: anticuerpos específicos del donante; cPRA: reactividad estimada frente al panel; KAS: *Kidney Allocation System*; MFI: intensidad de fluorescencia media; PATHI: Plan de acceso al trasplante de pacientes hipersensibilizados; RIS: *relative intensity scale*.

cia del paciente y del injerto al año es del 96-99% y del 96-98%, respectivamente. La probabilidad de rechazo es del 11,7% aunque algún programa del KAS refiere el 13,8% de rechazo agudo mediado por anticuerpos^{35,36}.

En España se ha puesto en marcha un programa de asignación especial para pacientes hipersensibilizados con >98% de cPRA y desde 2015 hasta 2019 se han trasplantado el 30% de los pacientes, con una media anual del 12% aproximadamente. La supervivencia del paciente y del injerto al año es del 94% y el 88,7%, respectivamente. La probabilidad de rechazo agudo es del 19%, y es del 11,6% el rechazo agudo mediado por anticuerpos⁴ (informe ONT PATHI 2020).

La inmunosupresión es similar a la empleada en el trasplante renal de donante fallecido y la inducción es con timoglobulina en el 86,6% de los pacientes y juntamente con rituximab el 6,1%.

Desensibilización

La desensibilización consiste en tratar de disminuir la cifra de cPRA para conseguir una prueba cruzada negativa.

Técnicamente se realiza en varias fases. Primero, se impide la producción de futuros anticuerpos con rituximab o bortezomib,

que promueven la apoptosis de las células B o las células plasmáticas, respectivamente. Segundo, se retiran los anticuerpos circulantes mediante técnicas de depuración extracorpórea: plasmaféresis (PF) o inmunoadsorción (IA). Tercero, se neutralizan los anticuerpos circulantes y se impide el efecto rebote tras la aféresis con el uso de inmunoglobulinas. Algunos autores no utilizan PF o inmunoglobulinas, conjuntamente. Recientemente se ha añadido a este protocolo el empleo de inhibidores de la IL-6 o de su receptor, consiguiendo trasplantar a los pacientes en un tiempo entre 6 meses y 1 año.

La DS puede realizarse en 3 diferentes periodos de tiempo: antes, inmediatamente antes y después del trasplante.

La estrategia comúnmente más empleada es antes del trasplante. Vo et al. consiguieron trasplantar a 101 de 151 (66,8%) de sus pacientes de donante fallecido desde 2006 hasta 2011 utilizando inmunoglobulinas a grandes dosis y rituximab. La supervivencia del paciente y del injerto a los 48 meses es del 95 y el 87,5%, respectivamente, con una incidencia del rechazo agudo del 29% y del rechazo agudo mediado por anticuerpos del 22%³⁷. Recientemente este grupo ha comunicado los resultados al añadir tocilizumab o clazakizumab a sus protocolos consiguiendo desensibilizar y poder trasplantar a 45 pacientes

en 1 año con el primero y a 9/10 pacientes en 6 meses con el segundo^{38,39}.

Otra estrategia es la usada en Viena, inmediatamente antes del trasplante, y consiste, una vez puesta en marcha la donación para un posible receptor que tiene la prueba cruzada positiva, desensibilizarlo mediante IA con columnas de Therasorb® o Globaffin®. Si al finalizar la IA, la prueba cruzada por citotoxicidad mediada por complemento (CDC) es negativa, se procede al trasplante. La supervivencia del paciente es del 90% al tercer año, la supervivencia renal del 73% al tercer año con una incidencia de rechazo agudo del 48%, y es del 41% la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos⁴⁰.

La tercera estrategia es la empleada por el hospital Necker y publicada en 2017. Los pacientes incluidos en su estudio presentaban una prueba cruzada por CDC negativa y anticuerpos específicos del donante (DSA) positivos. Se iniciaba tratamiento con plasmaféresis desde el día 0, acompañada de inmunoglobulinas a dosis elevadas y rituximab. De los 95 pacientes incluidos, 30 presentaban DSA con una MFI inferior a 3.000. Los resultados demuestran una supervivencia del paciente y renal a los 7 años del 79 y el 78%, respectivamente. La incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos era del 32,6% al primer año⁴¹.

Recientemente se ha publicado el uso de imlifidasa, una proteasa obtenida de *Streptococcus pyogenes*, que escinde de forma inmediata las moléculas de inmunoglobulina G (IgG). En un estudio de fase II, en 46 pacientes de 3 países (Suecia, EE. UU. y Francia), se utiliza una sola dosis pretrasplante. Los resultados demuestran una supervivencia del paciente y renal a los 6 meses del 100 y el 94%. La incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos es del 27% a los 6 meses⁴². Un estudio de extensión a 2 años de este mismo grupo pone de manifiesto una supervivencia del 91% a los 2 años.

El empleo de eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a C5, fue analizado en un estudio de Glotz et al. Se incluyó a 80 pacientes que presentaban CDC negativa, citometría de flujo (CF) positiva y eran DSA positivos. El protocolo consistía en la administración de eculizumab durante 9 semanas sin otro protocolo de desensibilización. La supervivencia del paciente y renal a 36 meses fue del 91,5 y el 83,4%, respectivamente. Dependiendo del criterio de patólogos centrales o locales, la insuficiencia del tratamiento al año fue del 18,8 o el 26,3%, respectivamente, y la incidencia de rechazo agudo al año fue del 6,3 o el 15%, respectivamente⁴³.

Un resumen de resultados con el uso de los diversos protocolos figura en la tabla 1.

Opciones de trasplante renal de donante vivo

Cuando el resultado de una prueba cruzada entre un paciente y su donante vivo es positiva, las posibilidades de trasplante se basan en 3 opciones: inclusión en lista de espera de donación cruzada, desensibilización y, finalmente, la inclusión en listas especiales de donante fallecido.

Trasplante renal cruzado

Este tipo de programa tiene como objetivo permitir el acceso al trasplante renal de pacientes que presentan un donante vivo con HLA incompatibles, ABO o sin existir una imposibilidad real para trasplante entre la pareja⁴.

Son escasos los registros de este tipo de trasplante con resultados en función de probabilidad de trasplante a un paciente con HLA incompatibles, presencia de rechazo agudo o supervivencia. Generalmente, las cifras de supervivencia son elevadas. En un estudio de 22 pacientes de Montgomery et al. en 2005, 5 de ellos hipersensibilizados demostraron una supervivencia del paciente del 100% y una supervivencia del injerto del 95%, con el 18% de rechazo agudo en total, 3 en 5 pacientes hipersensibilizados⁴⁴.

El registro canadiense (2015) muestra los resultados de 240 candidatos, consiguiendo trasplantar al 10% con cPRA >97%. La supervivencia del paciente y del injerto son del 99 y el 96% al año con rechazo agudo del 8% y rechazo agudo mediado por anticuerpos del 3%. Desconocemos la supervivencia y el rechazo en este subgrupo de pacientes con cPRA >97%⁴⁵.

Más recientemente, el National Kidney Registry (NKR) para la donación cruzada en EE. UU. ha conseguido trasplantar al 15,3% de los pacientes con cPRA del 80-97%, al 7,3% de los pacientes >97%, al 22,7% con cPRA >80% frente al 4,6% en Kidney Paired Donors (KPD UNOS), con un tiempo de lista de espera entre 5,4 y 9,44 meses, respectivamente. El 55% de los pacientes con cPRA >80% no consiguieron participar en un cruce. La supervivencia renal no difiere del registro de UNOS total ni KPD, pero desconocemos el grado de rechazo y la supervivencia de los pacientes según el cPRA⁴⁶. Un análisis de un estudio retrospectivo durante 6 años de la Alliance Paired Donation demostró una supervivencia del 92,7% a los 48 meses en el grupo de trasplante cruzado frente al 90,2% con donante vivo y frente al 74,5% con donante fallecido. Este grupo encuentra una incidencia de trasplante del 13% en el análisis del trasplante cruzado y un tiempo en lista de espera dependiendo del grupo sanguíneo A o O de 420 días o 671, respectivamente, en los pacientes muy hipersensibilizados⁴⁷. Debido al cambio de asignación de trasplante según el grado de sensibilidad, el porcentaje de pacientes que abandona NKR para incorporarse al KAS se incrementó desde el 8% en 2012 al 17% en 2016¹⁷.

En España, de 147 pacientes que fueron trasplantados mediante donación cruzada, el 14% presentaba cPRA >75%⁴⁸. Los datos del registro inglés, National Living Donor Kidney Sharing Schemes (NLDSS), que estudió una población de 400 parejas entre 2012 y 2015, encontraron una frecuencia de trasplante del 17% en candidatos con cPRA >95%⁴⁹. Datos recientes de este registro muestran la probabilidad de trasplante en pacientes con el 95-99% de cPRA del 23% y solo del 3% cuando la cPRA es del 100%⁵⁰. Los datos del registro australiano (105 trasplantes de 215 parejas registradas) en 4 años muestran la posibilidad de trasplante en 12 pacientes con cPRA >97% (25% de los incluidos con ese cPRA)⁵¹. Otros programas han sido pu-

Tabla 1. Resultados de protocolos de desensibilización con donante fallecido

Autor (año)	Número de pacientes (seguimiento)	Desensibilización	Supervivencia del paciente	Supervivencia renal	RAMT	RAMA
Glitz (2019) ¹	80 (36 meses)	Eculizumab	91%	83%	6,2%	15%
Schwaiger (2016) ²	33 (36 meses)	Inmunoadsorción	96%	72%	7%	41%
Jordan (2017) ³	24 (6 meses)	Endopeptidasa	100%	96%		40%
Jong (2016) ⁴	8 (23 meses)	Igs + RTX + BORT	100%	100%	50% <i>borderline</i>	0%
Glitz (2002) ⁵	13 (12 meses)	Igs	92%	77%		8%
Vo (2013) ⁶	101 (48 meses)	RTX + Igs	95%	87%	7%	22%
Amrouche (2017) ⁷	95 (84 meses)	PF + Igs + RTX	85%	86%	11,6%	32,6%

BORT: bortezomib; Igs: inmunoglobulinas; PF: plasmaféresis; RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos; RAMT: rechazo agudo mediado por células T; RTX: rituximab.

1. Glitz. *Am J Transplant.* 2019;00:1-11.
2. Schwaiger. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1342-51.
3. Jordan. *N Engl J Med.* 2017;377:442-53.
4. Jong. *Medicine.* 2016;95:e2635.
5. Glitz. *Am J Transplant.* 2002;2:758-60.
6. Vo. *Transplantation.* 2013;95:852-8.
7. Amrouche. *Transplantation.* 2017;101:2440-8.

blicados, pero con escasa información de la supervivencia y el rechazo en este grupo de pacientes altamente sensibilizados⁵².

Para tratar de aumentar el número de cruces, se han añadido diversas opciones, como la incorporación de parejas compatibles, el trasplante no dirigido, el grupo A2 para el grupo 0, optimizar el grado de coincidencia incompatible, la desensibilización y así poder encontrar una coincidencia aceptable o la inclusión de programas trasnacionales^{51,53-57}.

La inmunosupresión es similar a la de los programas de trasplante renal compatible con HLA. En algunos estudios se ha realizado DS hasta el 11,7%^{46,48,58}.

El coste de un trasplante renal cruzado fue analizado por Segev et al.⁵⁹, estimando un ahorro de 750 millones de dólares si el 7% de los candidatos a trasplante participaban de este tipo de trasplante.

Desensibilización

La desensibilización, como ya se ha comentado anteriormente, consiste básicamente en retirar del organismo los anticuerpos preexistentes mediante técnicas de aféresis, bloquear los ya existentes o sus efectos, impedir la formación de nuevos mediante el bloqueo de la proliferación de células B e impedir el reconocimiento y la respuesta inmunitaria mediante tratamiento inmunosupresor. Existen varios protocolos de desensibilización y, en general, se basan en el uso de rituximab, inmunoglobulinas y técnicas de aféresis^{49,60}. En los últimos años se han incorporado

nuevos fármacos, entre ellos eculizumab e imlifidasa, que reducen la incidencia de rechazo agudo, fármacos que deben utilizarse con precaución, pues pueden producirse interacciones farmacológicas que anulen su efecto. Los protocolos deben usarse de forma individualizada, pues no todos los pacientes precisan el mismo esquema para alcanzar el objetivo, que no es otro que lograr el trasplante y minimizar el riesgo y gravedad de un posible rechazo agudo mediado por anticuerpos que comprometa la viabilidad del injerto.

Agentes empleados en la desensibilización

A) Agentes deplecionantes de células B

Actualmente, el régimen más empleado consiste en utilizar un agente deplecionante de células B y precursores (rituximab), un mes antes del inicio de aféresis. Rituximab tiene un comienzo de acción a los 2-3 días de su infusión, con un pico máximo entre las 2 y las 4 semanas, y una duración de su acción que suele ser superior a 12 meses⁶¹. La dosis utilizada en la mayoría de los protocolos es de 375/m² de superficie corporal y el paciente necesita premedicación con paracetamol, esteroides y antihistamínicos para evitar reacciones secundarias asociadas a su uso. Algunos autores utilizan bortezomib, un agente deplecionante de las células plasmáticas, con diferentes resultados⁶⁰ y con una gran incidencia de efectos secundarios⁶².

B) Inmunosupresores

Aproximadamente, entre 1 y 2 semanas antes del trasplante se inicia inmunosupresión triple con tacrolimus (0,15 mg/kg para conseguir niveles de 8-12 ng/ml el primer mes), derivados del

ácido micofenólico (micofenolato de mofetilo a dosis de 1 g cada 12 horas o micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas), y prednisona (20 mg diarios)⁶³.

C) Aféresis

En pacientes que carecen de acceso vascular, ya que no se encuentran en diálisis o la diálisis se realiza mediante diálisis peritoneal, es necesaria la canalización de una vía central (es preferible la vena yugular interna)⁶⁴ para la realización de aféresis y/o diálisis si fuese preciso. Las técnicas de aféresis utilizadas son la PF, la plasmaféresis de doble filtración (PDF) y la IA. Las principales ventajas de la IA sobre la PF son que no se pierden proteínas plasmáticas, albúmina o factores de coagulación, y la cantidad de anticuerpos depurados es mayor⁶⁵. Los inconvenientes de la IA son que depura menos eficientemente la inmunoglobulina IgG₃ y es más costosa, por lo que es recomendable combinar ambas técnicas en la mayoría de los casos⁶⁶. El volumen plasmático utilizado para intercambio plasmático suele oscilar entre 1 y 2,5 volúmenes por sesión, y el número de sesiones es variable y, en general, está asociado al grado de sensibilización del paciente. Cuando las pruebas cruzadas por CDC y CF son negativas, y la MFI del anticuerpo o anticuerpos que debe desensibilizarse disminuye de 1.000, algunos grupos consideran que el paciente está desensibilizado y se procede al trasplante^{63,94}. Otros consideran que el paciente está desensibilizado cuando solo la prueba cruzada por CDC es negativa^{37,40,86}.

D) Inmunoglobulinas

Después de cada sesión de aféresis, en la cual se ha retirado parte de los anticuerpos, se administran IVG con el objeto de neutralizar los anticuerpos permanentes, modular la respuesta inmunitaria y favorecer el aclaramiento sistémico de los anticuerpos⁶⁸. Su empleo disminuye la incidencia de rechazo agudo y la pérdida de injerto en pacientes sensibilizados^{69,70}. Existen 2 preparaciones en farmacia, las IVG inespecíficas y las IVG hiperinmunes a CMV. No existen estudios que comparen la eficacia entre las 2 preparaciones salvo el estudio de Stegall, en que comparaba dosis altas de IGv con dosis bajas + PF y los resultados eran favorables en este último grupo en que se empleaba PF⁷¹. Las IVG inespecíficas se emplean en dosis que van desde 500 mg a 2 g/kg de peso³⁷, con una dosis máxima de 150 g, y precisan un volumen mayor para su administración, suele haber anticuerpos ABO en sus presentaciones y el paciente necesita premedicación para evitar reacciones adversas⁷². Las IVG específicas de CMV se emplean a una dosis de 100 mg/kg⁷³⁻⁷⁵, por lo que el volumen de administración es considerablemente menor, si bien la dosis se repite después de la PF, es altamente purificada y presenta anticuerpos neutralizantes frente al CMV, Epstein-Barr y herpesvirus, por lo que podría ofrecer resultados beneficiosos en la prevención de infecciones oportunistas, al menos a corto plazo⁷⁶. Los resultados respecto al coste, al menos en España, son más favorables al uso de inmunoglobulina inespecífica, pero no existe ningún estudio de rentabilidad en este tipo de pacientes.

E) Terapias de inducción

Cuando se ha decidido la realización del trasplante, se administra inducción con basiliximab, timoglobulina o globulina antitumoral (ATG) dependiendo de cada protocolo y de los gru-

pos⁶³. Algunos contemplan el uso de alemtuzumab en lugar de timoglobulina^{37,77}.

F) Profilaxis

Los protocolos de desensibilización tienen como objetivo disminuir la respuesta inmunitaria y, por tanto, pueden favorecer un aumento de las infecciones oportunistas. A pesar de ello, la profilaxis no difiere demasiado de la empleada en los trasplantes que no reciben DS: cotrimoxazol durante 6 meses y valganciclovir entre 3 y 6 meses fundamentalmente en el grupo donantes (+)/receptores (-). Respecto a la profilaxis antifúngica según la práctica local, algunos centros utilizan itraconazol oral o anfotericina inhalada durante 3-4 meses⁶³.

Los pacientes que reciben eculizumab deben vacunarse frente a meningococo, *Haemophilus* y neumococo, y deberían recibir penicilina oral, al menos, hasta 1 mes de finalizado el tratamiento, como se recomienda para pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico^{78,79}.

Los pacientes que van a usar imlifidasa necesitan profilaxis antibiótica dirigida a infecciones respiratorias, durante las 4 primeras semanas⁸⁰.

Resultados

A) Probabilidad de trasplante

Un estudio multicéntrico norteamericano demostró que los resultados de un trasplante tras DS (n = 1.025) fueron superiores a aquellos en que los pacientes permanecen en diálisis y posteriormente se trasplantan (n = 5.125) y a aquellos en que los pacientes permanecen en diálisis y no se trasplantan (n = 5.125)⁸¹. En Reino Unido, Manooch et al.⁷ demostraron una buena supervivencia en los pacientes desensibilizados (n = 213) si bien no encontraron esas diferencias respecto a los otros grupos, trasplantados en lista de espera (n = 852) o en lista de espera (n = 852). Estas diferencias han sido motivo de debate y podrían explicarse por las diferencias en la definición de DS, diferencias en el método de elección del grupo control, diferencias de la población y diferencias en la mortalidad en diálisis, que es superior en EE. UU. que en Europa⁸². Sapir-Pichhadze et al. demostraron, empleando el método de riesgos competitivos, mayor mortalidad, fundamentalmente cardiovascular, en los pacientes hipersensibilizados⁸³.

La probabilidad de acceso a trasplante tras la realización de DS oscila entre el 37 y el 96%, dependiendo del protocolo utilizado, el nivel de sensibilización y la experiencia del grupo^{37,71,84-90}. En una revisión de Abu Jawdeh en 2014⁶⁰, la probabilidad de trasplante era del 90,7% cuando se empleaba PF, el 95,5% cuando se empleaba IA, el 73% con el uso de IVG a dosis elevadas y el 30,8% con bortezomib. Alachar et al. utilizando IVG en donante vivo y fallecido consiguieron trasplantar al 41%⁸⁹. Glotz utilizando IVG, al 87%⁸⁵; Stegal et al., entre el 36 y el 84% según si se utilizaba IVG o IVG + PF⁷¹; Magee et al., al 96% utilizando IVG y PF⁸⁶, Thielke et al., al 89%⁸⁷ utilizando el mismo protocolo; Rogeers et al., al 76%⁸⁸; Fernandez et al., al 71,9%⁶³; Marks et al. antes de iniciar aleatorización a eculizumab habían logrado desensibilizar al 37%⁹⁰, y Kim, al 81%⁸⁴.

El grupo probablemente con mayor experiencia en DS es el de Cedars Sinai (Los Ángeles). Vo et al. han trasplantado al 80% de los pacientes en lista de espera de donante vivo tras DS, con >80% de PRA, frente a solo el 2% por año en lista de espera sin DS. Aproximadamente, el 29% (donante vivo y fallecido) de los candidatos no han podido ser trasplantados³⁷. Fernández et al. no consiguieron desensibilizar al 28%⁶³; Thielke et al. no consiguieron desensibilizar al 11%⁸⁷; Stegall, al 64% empleando inmunoglobulinas a altas dosis, al 16% empleando PF, inmunoglobulinas y rituximab, y al 16% empleando inmunoglobulinas y PF⁷¹; Magee et al. no consiguieron desensibilizar a 1 de 29 en Boston⁸⁶, y Kute et al., al 14,7%⁹¹. La diferencia entre los distintos estudios probablemente sea debida a los criterios para definir el objetivo de DS, según las técnicas empleadas para medir el grado de sensibilización (CDC, CF, Luminex).

Se conoce poco sobre la frecuencia de trasplante en los pacientes en los cuales la DS no fue eficaz. Vo et al. trasplantaron a 19 (32%) tras repetir protocolo y añadir PF. Fernández et al. solo han trasplantado a 4 (44%) de los 9 pacientes que no respondieron a la DS en un periodo de 7 años (datos no publicados).

Cuando se utiliza bortezomib, la probabilidad de trasplantar es variable. Kute et al.⁹¹ demostraron la probabilidad de trasplante en el 84% (29/34) y Woodle⁹² en el 43,2% (19/44), y fue necesario suspender bortezomib por efectos adversos en el 11,5% asociados a bortezomib y el 15,4% sin relación con bortezomib. Moreno Gonzales et al.⁶² han utilizado hasta 32 dosis de bortezomib para trasplantar a 8 de 10 pacientes, necesitando PF para conseguir una prueba cruzada negativa por CF. La supervivencia del paciente y del injerto fue del 100% a los 2 años y medio aunque fueron observados múltiples efectos adversos relacionados con bortezomib (citopenias, diarrea, polineuropatía, etc.).

B) Supervivencia y rechazo

En una revisión de 2011, Marfo et al.⁹³ describen una supervivencia del paciente y renal en 725 pacientes de 21 estudios del 95 y el 86% tras 12-47 meses de seguimiento, respectivamente, y con una frecuencia de rechazo de 36%, aunque el rechazo agudo mediado por anticuerpos fue del 28%. En la revisión de Abu Jawdeh et al.⁶⁰ de 1.166 pacientes sometidos a distintos protocolos de DS describen una supervivencia del paciente entre el 81 y el 100%, una supervivencia renal del 90 y el 54% dependiendo del seguimiento (3 meses-8 años) con una frecuencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 22 al 100%. Vo et al. comunican una supervivencia del paciente y del injerto del 95 y el 87,5%, respectivamente, a los 4 años con una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos del 22 y el 7% mediado por células T³⁷. En Baltimore, utilizando IVG solamente, consiguieron trasplantar al 41% de 27 pacientes que iniciaron el estudio con una pérdida de injerto en 3 de los 11 pacientes trasplantados⁸⁹. En Francia en 2002 se consiguió trasplantar a 13 de 15 pacientes con un protocolo de IVG similar con una supervivencia del 86 y el 79% del paciente y del injerto, respectivamente, con una tasa de rechazo agudo del 43%⁸⁵. Los resultados de Alachkar et al. en Baltimore y de Glotz et al. en Francia están efectuados en trasplante procedente de donantes fallecidos, aunque incluyen a una minoría de trasplante proce-

dente de donante vivo. Publicaciones actuales encuentran una supervivencia del paciente por encima del 90% y una supervivencia del injerto superior al 80%^{63,84,87,94,95} (tabla 2).

C) Complicaciones infecciosas de la desensibilización

El número de complicaciones infecciosas es ligeramente mayor en el grupo de sensibilizados frente a los que no recibían DS. La incidencia de CMV varía del 5 al 67% (en general, la incidencia está alrededor del 20%), siempre mayor que en el grupo control, excepto en el grupo de Los Ángeles, donde la incidencia de CMV es menor. Estas cifras contrastan con la incidencia del poliomavirus BK, que oscila entre el 0 y el 11%, y es similar al grupo control. La incidencia de infecciones urinarias es similar al control y alrededor del 30%. Existen pocos datos sobre la incidencia del virus de Epstein-Barr; en Los Ángeles encuentran una menor incidencia, del 2,9 frente al 11,3%, que ponen en relación con el probable efecto protector de las IVG, consideración ya reseñada por Opelz⁹⁶ en artículos anteriores^{6,41,63,84,94,97-102} (tabla 3).

Otras complicaciones en relación con los protocolos de desensibilización han sido comunicadas especialmente relacionadas con el uso de técnicas de aféresis y medicaciones⁷⁹.

D) Costes

El trasplante renal procedente de donante vivo con HLA incompatibles es más costoso que un trasplante renal compatible. Los costes derivan del uso de agentes deplecionantes de células B, aféresis, IVG, terapias de inducción, medicación inmunosupresora y el tiempo de estancia hospitalario¹⁰³. Si bien el coste absoluto es mayor, el trasplante renal de donante vivo es rentable comparado con la permanencia en diálisis^{37,104}. Los costes de medicación adicional, como eculizumab, no han sido evaluados.

E) Nuevos protocolos

Publicaciones en los últimos 2-3 años muestran los resultados del uso de endopeptidasas (imlifidasa) en 46 pacientes fundamentalmente con donante fallecido (n = 39), aunque se han incluido pacientes que habían recibido un trasplante procedente de donante vivo (n = 7). Los pacientes presentaban una prueba cruzada positiva en el 85%, DSA positivos en el 93% y cPRA >97%. Imlifidasa degrada la IgG, convirtiendo una prueba cruzada altamente positiva en negativa en 6 horas. El protocolo contempla, además, el uso de RTX e IVG, variando la inducción con alentuzumab o ATG equina (que no se degrada). La supervivencia del paciente y del injerto es del 100 y el 96% al sexto mes, respectivamente, con una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos del 27%^{42,97}. En un estudio reciente de extensión a 2 años, la incidencia de rechazo agudo es del 41%, con una supervivencia del paciente y renal del 91% (informe de la compañía)¹⁰⁵.

Marks et al., en un estudio aleatorizado en que se añadía eculizumab al protocolo habitual de DS, consiguieron disminuir la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos (grados I, II y III) en el primer año al 11,8% en el grupo con eculizumab a los 12 meses frente al 25,5% en el grupo control. Estas cifras eran ligeramente superiores (el 19,6 frente al 35,6%) cuando

Tabla 2. Resultados de protocolos de desensibilización con donante vivo

Autor	Año	Número de pacientes (seguimiento)	RAMA (%)	RAMT (%)	Supervivencia del paciente (%)	Supervivencia renal (%)	Método
Stegall (Mayo Clinic) ¹	2006	61 (12 meses)	29-37-80		93	82	CDC
Magee (Boston) ²	2008	28 (22 meses)	39	42	96	89	CDC/CF
Thielke (Illinois, Chicago) ³	2009	51 (23 meses)	24	10	91	81	CDC
Rogers (Adelaida, Australia) ⁴	2011	10 (12 meses)	0	30	90	90	CDC/CF/ Luminex
Montgomery (Baltimore) ⁵	2011	211 (96 meses)			86		
Morath (IA) (Heidelberg, Alemania) ⁶	2012	10 (19 meses)	30	20	100	90	CDC/ Luminex
Vo (Cedairs Sinai, Los Ángeles) ⁷	2013	45 (48 meses)	22	7	100	95	CDC/CF/ Luminex
Kute (BORT) (India) ⁸	2011	29 (10 meses)	17,2	6,9	100	88	CDC/CF
Riella (Boston) ⁹	2014	39 (60 meses)	61	23	86	84	CDC/CF/ Luminex
De Sousa-Amorin (Hospital Clínico) ¹⁰	2015	24 (37 meses)	75	20		86	CDC/CF/ Luminex
Okada (Japón) ¹¹	2019	15 (48 meses)	60		93,3	86,7	CDC/CF/ Luminex
Winstedl (imlifidasa) ESOT 2019 ¹²	2019	46 (6 meses)	27		100	93,5	CDC/CF/ Luminex
Marks (Eculizumab frente a PP + Igs) ¹³	2019	102 (36 meses)	11,8 frente a 29,4		98 frente a 98	91,8 frente a 78,5	CDC/CF/ Luminex
Fernández (A Coruña) ¹⁴	2017	23 (43 meses)	8,6	8,6	90	86	CDC/CF/ Luminex
Kim (Corea) ¹⁵	2019	17 (37 meses)	47		100	85	CDC/CF/ Luminex

CDC: citotoxicidad mediada por anticuerpos; CF: citometría de flujo; Método: metodología empleada para medir la sensibilización; RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos; RAMT: rechazo agudo mediado por células T.

1. Stegall. *AJT*. 2006;6:346-51.
2. Magee. *Transplantation*. 2008;86:96-103.
3. Thielke. *Transplantation*. 2009;87:268-73.
4. Rogers. *Transplant Int*. 2011;24:21-9.
5. Montgomery. *NEJM*. 2011;365:318-26.
6. Morath. *Transplant Int*. 2012;25:506-17.
7. Vo. *Transplantation*. 2013;95:852-8.
8. Kute. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:662-9.
9. Riella. *Transplantation*. 2014;97:1247-52.
10. De Sousa. *Transplant Proc*. 2015;47:2332-2335.
11. Okada. *Transplant Int*. 2018;31:1008-17.
12. Winstedl. *Transplant Int*. 2019;32(Suppl 2):62.
13. Marks. *AJT*. 2019;19:2876-88.
14. Fernandez. *Nefrología*. 2017;37:638-45.
15. Kim. *BMC Nephrology*. 2019;20:456.

Tabla 3. Complicaciones infecciosas tras desensibilización

Autor	CMV (%)	Urinarias (%)	BK (%)
Kahwaji (Los Ángeles) ¹	15 frente a 10	8,2 frente a 7,8	10,6 frente a 5,5
Jong (Corea) ²	5,3		10,5
De Sousa (Hospital Clínic) ³	13	85	4,3
Morath (Heidelberg) ⁴	10	20	20
Thielke (Illinois) ⁵	7		4,9
Niederhaus (Wisconsin) ⁶	15 frente a 12		21 frente a 22
Okada (Japón) ⁷	20	0	0
Jordan (EE. UU. + Suecia) ⁸	0	20	0
Fernández (A Coruña) ⁹	26		4
Toyoda (Los Ángeles) ¹⁰	16 frente a 25	EBV: 2,9 frente a 11,3	11,2 frente a 13
Amrouche (Necker) ¹¹	9	75	10
Kim (Corea) ¹²	64,7 frente a 48,7 frente a 13,9	23,5 frente a 51,5 frente a 7,7	0 frente a 5,1 frente a 6,6

BK: poliovirus BK; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr.

1. Kahwaji. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2894-900.
 2. Jong. Medicine. 2016;95:e2635.
 3. De Sousa. Transplant Proc. 2015;47:2332-5.
 4. Morath. Transplant Int. 2012;25:506-17.
 5. Thielke. Transplantation. 2009;87:268-73.
 6. Niederhaus. Transplantation. 2011;92:12-17.

7. Okada. Transplant Int. 2018;31:1008-17.
 8. Jordan. N Engl J Med. 2017;377:442-53.
 9. Fernández. Nefrología. 2017;37:638-45.
 10. Toyoda. Hindawi. 2017. doi: 10.1155/2017/5672523.
 11. Amrouche. Transplantation. 2017;101:2440-8.
 12. Kim. BMC Nephrology. 2019;20:456.

las biopsias eran revisadas por el anatomopatólogo local. La supervivencia del paciente fue del 98% en ambos grupos y la supervivencia renal a 36 meses fue del 91,8% en el grupo de eculizumab frente al 78,5% en el grupo control⁹⁰.

Vo et al. comunicaron en el congreso ATC 2020 la DS de 45 pacientes: grupo 1: 10 pacientes (cPRA: 98,5-99,4%); grupo 2: 30 pacientes (cPRA 99,5-99,94%), y grupo 3: 5 pacientes (cPRA >99,95%) empleando PF, inmunoglobulina, rituximab y tocilizumab (inhibidor del receptor de IL-6). La probabilidad de trasplante fue del 100% a los 11-13 meses desde el inicio de la DS. La supervivencia al año fue del 100% en el grupo 1, el 97% en el grupo 2 y el 100% en el grupo 3. La supervivencia renal fue del 80% en el grupo 1, el 93% en el grupo 2 y el 100% en el grupo 3. La probabilidad de rechazo mediado por anticuerpos fue del 30% en el grupo 1, el 40% en el grupo 2 y el 0% en el grupo 3³⁸.

Este mismo grupo consiguió trasplantar a 9/10 pacientes con cPRA >50% (entre el 78 y >98-100%) en 5,5 meses tras el inicio de la DS con PF, inmunoglobulinas y clazakizumab (inhibidor de la IL-6) con supervivencia del 100%, aunque 2 pacientes presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos³⁹.

En el anexo I se encuentran las distintas pautas de DS tanto para donante vivo como para donante fallecido.

Combinación de trasplante renal cruzado y desensibilización

A pesar de que la probabilidad de éxito de la desensibilización es más alta que en programas de trasplante renal cruzado o programas de asignación de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI), depende de las características inmunológicas de los pacientes incluidos. La posibilidad de que la desensibilización no tenga éxito puede alcanzar el 29%.

Para tratar de aumentar la posibilidad de trasplante, se ha propuesto la posibilidad de desensibilización en pacientes que presentan un donante vivo, pero en los cuales la prueba cruzada es positiva.

Blumberg et al. describen 12 pacientes que presentaban DSA positivos y que recibieron inmunoglobulinas. Tras un período de seguimiento de 18 meses, se registraron 2 episodios de rechazo agudo mediado por anticuerpos y una supervivencia del paciente y renal del 100%⁵⁵.

Tabla 4. Probabilidad de trasplante según las distintas opciones

Trasplante renal cruzado ¹	Trasplante de donante fallecido cPRA >98% ²	Desensibilización ³
ONT cPRA >75%: 14% ⁴⁸	cPRA = 98% a 1 año: KAS: 19,4% ³⁵ PATHI: 27% ⁴	Abu-Jaawdeh: 31-95% ⁶⁰
NKR cPRA >97%: 7,45% ⁴⁶	cPRA = 99% a 1 año: KAS: 26,2%; PATHI: 27%	Glantz: 87% ⁸⁵
NLDSS cPRA >95%: 17% ⁴⁹	cPRA = 100% a 1 año: KAS: 9,4%; PATHI: 8,4%	Magee: 96% ⁸⁶
Australia cPRA >97%: 25% ⁵¹	PATHI: año 2019 KAS: año 2016	Stegall: 36-84% ⁷¹
Canadá cPRA >97%: 10% ⁴⁵		Thieke: 89% ⁸⁷ Rogers: 76% ⁸⁸ Fernández: 71,9% ⁶³ Kim: 81% ⁸⁴ Marks: 37% ⁹⁰

Probabilidad de trasplante según:

1. Registros de trasplante renal cruzado: 1) ONT (España), 2) NKR (EE. UU.), 3) NLDSS (Reino Unido), 4) Australiano y 5) Canadiense. Referencia bibliográfica en texto.
2. Lista de espera de pacientes hipersensibilizados de donante fallecido: KAS (*Kidney Allocation System*, EE. UU.) y PATHI (Plan de acceso al trasplante de pacientes hipersensibilizados, España). Referencia bibliográfica en texto.
3. Distintos protocolos de desensibilización. Referencia bibliográfica en texto.

Yabu et al. comunican la evolución clínica de 5 pacientes que presentaban una prueba cruzada positiva con su donante original y que fueron desensibilizados con inmunoglobulinas o con inmunoglobulinas + rituximab. Dos pacientes presentaron rechazo *borderline* y ninguno, rechazo mediado por anticuerpos. La supervivencia del paciente y renal fue del 100% con excelente función renal⁵⁴.

La probabilidad de trasplante, según las opciones elegidas, está reflejada en la tabla 4. Una estrategia del paciente con HLA incompatibles queda reflejada en la figura 1.

Programas según el estado de sensibilización

En Corea, Kim et al. han realizado un estudio que compara los resultados del trasplante renal de donante vivo en 3 grupos, CDC-FC-, CDC-FC+, CDC-FC+-, este último tras DS con rituximab, PF, IVG, con bortezomib en los casos que no respondían a RTX. En este último grupo de sensibilizados, la probabilidad de trasplante fue del 81% con una probabilidad de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 47 frente al 28,2% en CDC-FC+ y el 15,3% en CDC-FC-. La supervivencia renal fue del 85,3% a los 5 años frente al 93,6 y el 95%, sin diferencias en la supervivencia del paciente⁸⁴.

También se han comunicado algunas actitudes terapéuticas con pacientes altamente sensibilizados que presentan una prueba cruzada por CDC negativa, CF positiva y DSA MFI >3.000. Glantz et al. en pacientes con donante fallecido comunicaron que el uso de eculizumab, sin protocolo DS, demostró una incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 6-15% (en función del anatomopatólogo central o local), con una supervivencia del paciente y del injerto a 36 meses del 91 y el 83%⁴³.

En París, Amrenouche et al., empleando IVG, PF y RTX, y comparando un grupo de alto riesgo inmunológico DSA >3.000 frente a <3.000 (control) con CDC negativa, en pacientes con donante fallecido, comunican una incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 32,6% en DSA >3.000 frente al 10% en el control, siendo la incidencia de rechazo mediado por células T del 11,6 frente al 0%. La supervivencia del injerto censurada para muerte fue del 85% al quinto año en el grupo de alto riesgo y el 95% para el grupo control⁴¹.

Datos de la Clínica Mayo, cuando analizan a pacientes con nivel DSA (MFI >1.000) y CF negativa, el 75% en pacientes con un donante vivo, encuentran una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos del 0% y de rechazo celular de 15,1%. La incidencia de rechazo crónico mediado por anticuerpos fue del

17%. La supervivencia del paciente fue del 96,3% y la del injerto, muerte censurada del 86% tras un seguimiento medio de 4 años. Se consideró como causa de pérdida de injerto el rechazo crónico mediado por anticuerpos en el 37%⁷⁷. A estos pacientes no se les realiza DS, por lo que los autores consideran que determinados pacientes podrían beneficiarse de un trasplante, especialmente si es de un donante vivo, antes que permanecer en lista para encontrar a un donante con una prueba cruzada totalmente negativa (DSA negativo, MFI <1.000).

CONCLUSIONES

Los pacientes con HLA incompatibles tienen restringido el acceso al trasplante por una alta posibilidad de presentar una prueba cruzada positiva y, en consecuencia, de desarrollar rechazo agudo mediado por anticuerpos.

La posibilidad de trasplante está determinada por la condición de presentar un donante vivo o fallecido.

Si no se dispone de donante vivo, las opciones de trasplante pasan por la inclusión en listas locales, con escasa probabilidad de trasplante (<1%), inclusión en programas de asignación a pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI), donde la probabilidad de trasplante depende del cPRA y oscila entre el 10 y el 35% en 4 años (10-12% anual), o inclusión en programas de DS, con posibilidad de poder trasplantarse hasta del 67%, si bien existen pocos centros que realicen este protocolo.

Si se dispone de un donante vivo, las posibilidades de trasplante dependen de si optan por la inclusión en programas de trasplante cruzado, donde las posibilidades en pacientes altamente sensibilizados suelen ser inferiores al 15%, siendo muy escasas

cuando el cPRA es >99%. El tiempo en lista de espera es mayor si, además de un cPRA elevado, el paciente es del grupo sanguíneo O. La posibilidad de trasplante mediante desensibilización es superior al 70% y existe el 14,7-29% de probabilidad de no lograrse.

La elección de uno u otro procedimiento merece individualizarse, sopesando un mayor tiempo en lista de espera y menor posibilidad de trasplante en programas de trasplante cruzado o asignación de pacientes con donante fallecido o cruzado, frente a un menor tiempo de espera, pero mayor incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos empleando DS. En cualquier caso, las opciones no son excluyentes.

Los últimos protocolos de DS han conseguido disminuir la incidencia de rechazo y los programas de asignación de pacientes ven incrementada la posibilidad de trasplante. La combinación de los 2 procedimientos (DS + trasplante cruzado y/o programa de asignación de pacientes tipo PATHI) es una opción atractiva que ya permite aumentar las posibilidades de trasplante con baja incidencia de rechazo. Una opción altamente valorada, cuando la DS con protocolos habituales no consigue su objetivo y los pacientes permanecen mucho tiempo en lista de espera en listas de asignación especiales, es la desensibilización con imlifidasa, siempre que exista un donante (vivo o fallecido).

En el anexo I se exponen distintos esquemas de DS para trasplantes con donante vivo o fallecido.

Conflicto de intereses

Los autores confirman que no presentan conflictos de interés en la elaboración de este manuscrito.

Conceptos clave

1. Asistimos a un considerable incremento de pacientes que presentan dificultades para acceder al trasplante renal, fundamentalmente debido a la presencia de una prueba cruzada positiva frente a su donante, ser ABO incompatible o presentar un título de anticuerpos elevado que impide una prueba cruzada negativa.
2. Se han definido distintos protocolos para afrontar este problema, que en ningún momento son excluyentes y dependen de la posibilidad de presentar un donante vivo o no.
3. La inclusión en listas locales resulta poco satisfactoria para permitir el acceso al trasplante, por lo que estos pacientes permanecen un tiempo prolongado en lista de espera.
4. Los programas de asignación de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) incrementan la posibilidad de trasplante hasta el 30% de pacientes y con excelentes resultados.
5. El grado de trasplante en programas de donación cruzada no alcanza, en la mayor parte, el 15% y depende del título de anticuerpos y del grupo sanguíneo.
6. Asimismo, la desensibilización a los HLA ha demostrado buenos resultados tanto por la probabilidad de trasplante como en supervivencia, si bien es necesaria, en la mayoría de los casos, la presencia de un donante vivo. La ventaja sobre otros procesos es que el tiempo de espera es corto, aunque existe un incremento en la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

7. A pesar de que los programas de desensibilización y los de asignación a pacientes hipersensibilizados permiten el acceso a un importante número de pacientes, todavía resultan ineficaces en otros, por lo que es necesaria la puesta en marcha de nuevos protocolos que puedan garantizar el trasplante de los pacientes hipersensibilizados, como puede ser la combinación de desensibilización dentro de un programa de donación cruzada o dentro de un programa específico de pacientes hipersensibilizados (PATHI).
8. En los últimos años se han publicado nuevos fármacos que permiten la transformación de una prueba cruzada positiva en negativa en pocas horas o que permiten la posibilidad de trasplante de donante fallecido con cPRA del 100% en pocos meses con buenos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
2. ONT. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACIÓN%20Y%20TRASPLANTE%20ESPAÑA%202019.pdf>. [Online].
3. Registro Español de Enfermos Renales. Informe anual de diálisis y trasplante 2017. <http://www.registrorenal.es>.
4. ONT. http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20PATHI_actualización2019.pdf. [Online].
5. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR2017AnnualDataReport: Kidney. *Am J Transplant.* 2019;19 Suppl 2:19-123.
6. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using Bortezomib and high dose immunoglobulin increased rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine.* 2016; 95:e2635.
7. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet.* 2017;389:727-34.
8. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant.* 2018;18:1604-14.
9. Patel R, Terasaki PI. Significance of The positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969;280:735-9.
10. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1398-406.
11. Bray RA, Nolen JDL, Larsen C, Pearson T, Newell KA, Kokko K, et al. Transplanting the Highly Sensitized Patient: The Emory Algorithm. *Am J Transplant.* 2006;6:2307-15.
12. Sethi S, Najjar R, Peng A, Mirocha J, Vo A, Bunnapradist S, et al. Allocation of the highest quality kidneys transplant outcomes under the new kidney allocation system. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:605-14.
13. Cecka JM. Calculated PRA (cPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates. *Am J Transplant.* 2010;10:26-9.
14. Douglas SK, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:684-93.
15. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:182-92.
16. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, Bentelejewski C, Gosset C, Aubert O, et al. Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:702-15.
17. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the untransplantable. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:114-23.
18. Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1045-56.
19. Cotruello JG, Canga E, Aranzabal J. Problemática del trasplante renal en el paciente hiperinmunizado. *Nefrología.* 1995;15:224-7.
20. Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, Claas FHJ. Kidney allocation based on proved acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients. *Kidney Int.* 2018;93:491-500.
21. Magrico R, Malheiro J, Tafulo S, Pedroso S, et al. Implications for patients waiting for a kidney transplant of using the calculated panel reactive antibody (cPRA). *Port J Nephrol Hypert.* 2016; 30:185-93.
22. Soyöd M, Kılıçaslan-Ayna T, Özkızılcık-Koçyiğit A, Güleç D, Pirim I. Single antigen flow beads for identification of human leukocyte antigen antibody specificities in hypersensitized patients with chronic renal failure. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41:93-100.
23. Shen SW, Chang CK, Gao YS, Hsu PJ, Cheng SC, Liu FY, et al. Establishment of calculated panel reactive antibody and its potential benefits in improving the kidney allocation strategy in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2017;116:956-63.
24. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc.* 2015;47:894-7.
25. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot DA, Levenson G, Kaufman DB, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1746-53.
26. Davis S, Gralla J, Klem P, Tong S, Wedermeyer G, Freed B, et al. Lower Tacrolimus Exposure and Time in Therapeutic Range Increase

- the Risk of De Novo Donor-Specific Antibodies in the First Year of Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18:907-14.
27. Sharma A, Cherukuri A, Mehta RB, Sood P, Hariharan S. High Calcineurin Inhibitor Intrapatient Variability Is Associated With Renal Allograft Inflammation, Chronicity, and Graft Loss. *Transplant Direct*. 2019;5:e424.
 28. Rodrigo E, San Segundo D, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100:2479-85.
 29. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12:388-99.
 30. Fujiyama N, Satoh S, Saito M, Numakura K, Inoue T, Yamamoto R, et al. Association of immunosuppressive agents and cytomegalovirus infection with de novo donor-specific antibody development within 1 year after renal transplantation. *Int Immunopharmacol*. 2019;76:105881.
 31. Ghyselen L, Naesens N. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplant Rev*. 2019;33:48-54.
 32. OPTN. Annual report. https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018_ADR_Preview.aspx. [Online]
 33. Fernandez C, Alonso A, Calvo M, Beato L, et al. PRA (Panel reactive antibodies) pretrasplante: valor pronóstico en trasplante renal. *Nefrología*. 2013;33(Sup 2):156.
 34. Formica Jr RN, Kulkarni S. Being Thoughtful about Desensitization. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1878-80.
 35. Jackson KR, Covarrubias K, Holscher CM, Luo C, Chen J, Massie AB, et al. The national landscape of deceased donor kidney transplantation for the highly sensitized: Transplant rates, waitlist mortality, and posttransplant survival under KAS. *Am J Transplant*. 2019;19:1129-38.
 36. Jackson KR, Chen J, Kraus E, Desai N, Segev DL, Alachkar N. Outcomes of cPRA 100% deceased donor kidney transplant recipients under the new Kidney Allocation System: A single-center cohort study. *Am J Transplant*. 2020;20:2890-8.
 37. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Shina A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, Outcomes, and Cost-Effectiveness of Desensitization Using IVIG and Rituximab. *Transplantation*. 2013;95:852-8.
 38. Vo A, Huang E, Hass M, Williamson S, et al. Outcomes of HLAi Transplant in CPRA 98-100 after Desensitization: Single Center Experience (ID 1681). 2020.
 39. Vo A, Ammermam N, Huang E, Toyoda M, et al. Evaluation of the Safety and Tolerability of Clazakizumab® as a Desensitization Agent in Highly-HLA Sensitized ESRD Patients (NCT03380962): 12m Follow-Up (ID 1684). 2020.
 40. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D, et al. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1342-51.
 41. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JPD, Martinez F, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation*. 2017;101: 2440-8.
 42. Winstedt L, Laxmyr L, Olsson H, Runström A, et al. IMLIFIDASE for desensitization in sensitized kidney transplant patients: Pooled analysis of Phase 2 trials. *Transplant Int*. 2019;32(S2):62.
 43. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019;19:2865-75.
 44. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev D, Hiller JM, Houp J, et al. Clinical Results from Transplanting Incompatible Live Kidney Donor/Recipient Pairs Using Kidney Paired Donation. *JAMA*. 2005;294:1655-63.
 45. Cole EG, Nickerson P, Campbell P, Yetzer K, Lahaie N, Zaltzman J, et al. The Canadian kidney paired donation program; A national program to increase living donor transplantation. *Transplantation*. 2015;99:985-90.
 46. Flechner SM, Thomas AG, Ronin M, Veale JL, Leeser DB, Kapur S, et al. The First 9 years of Kidney Paired Donation Through the National Kidney Registry: Characteristics of Donors and Recipients Compared to National Live Donor Transplant Registries. *Am J Transplant*. 2018;18:2730-8.
 47. Stepkowski SM, Mierzejewska B, Fumo D, Bekbolsynov D, Khuder S, Baum CE, et al. The 6-year clinical outcomes for patients registered in a multiregional United States Kidney Paired Donation program - a retrospective study. *Transplant Int*. 2019;32:839-53.
 48. Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martin C, Matesanz R, working group PATHI. Implementation of a national priority allocation system for hypersensitized patients in Spain based in virtual cross-match. Initial results. *Transplant Proc*. 2016;48:2871-5.
 49. BTS. www.bts.org.uk. [Online].; 2015.
 50. NHS. Blood and Transplant. Annual Report on Living Donor Kidney Transplantation: Report for 2019/2020. [Online].; 2020.
 51. Cantwell L, Woodroffe C, Holdsworth R, Ferrari P. Four years of experience with the Australian kidney paired donation programme. *Nephrology*. 2015;20:124-31.
 52. Malik S, Cole E. State of the Art Practices and Policies in Kidney Paired Donation. *Curr Transpl Rep*. 2014;1:10-7.
 53. Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev*. 2017;31:29-34.
 54. Yabu JM, Pando MJ, Busque S, Mecher ML. Desensitization combined with paired exchange leads to successful transplantation in high sensitized kidney transplant recipients: strategy and report of five cases. *Transplant Proc*. 2013;45:82-7.
 55. Blumberg J, Gritsch HA, Reed EL, Cecka JM, Lipshutz GS, Danovitch GM, et al. Kidney paired donation in the presence of donor-specific antibodies. *Kidney Int*. 2013;84:1009-16.
 56. Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1266-85.
 57. Biró P, van der Klundert J, Manlove D, Pettersson W, et al. Modelling and optimisation in European Kidney Exchange Programmes. *Eur J Oper Res*. 2010; In press.
 58. Luncan L. Five years of single center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:1371-5.
 59. Segev D, Gentry S, Warren D, Reeb B, Montgomery R. Kidney Paired Donation and Optimizing the Use of Live Donor Organs. *JAMA*. 2005;293:1883-90.
 60. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant*. 2014;28:494-507.

61. Gemberg H, Hansson A, Wernereson A, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007;84:S33-S36.
62. Moreno Gonzales MA, Gandhi MJ, Schinstock CA, Moore NA, SMith BH, Braaten NY, et al. 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. *Transplantation*. 2017; 101:1122-7.
63. Fernandez C, Calvo M, Leite N, Lopez A, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología*. 2017;37:638-45.
64. ISN. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 1).
65. Sharif A, Alachkar N, Kraus E. Incompatible kidney transplantation: a brief overview of the past, present and future. *Q J Med*. 2012;105:1141-50.
66. Schwenger V, Morath C. Immunoabsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25: 2407-13.
67. Morath C, Zeler M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-incompatible Kidney. *Front Immunol*. 2017;8:234.
68. Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med*. 2012;367:2015-25.
69. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, 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. *Transfus Med Rev*. 2010;24(1 Supl 1):S7-S27.
70. Bourassa-Blanchette S, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, Tay J, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2019;33:e13560.
71. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoeij S. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. *Am J Transplant*. 2006;6:346-51.
72. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical Aspects of Intravenous Immunoglobulin Use in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:196-202.
73. Hariharan SI, Jackson AM, Zachary AA, Montgomery R. Transplanting the highly sensitized patients: trials and tribulations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:681-8.
74. Montgomery R, Zachary A, Racusen L, Leffell M, 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.
75. Sheti S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan S. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:ID 6804678.
76. Cytotect® CP Biotest. Human CMV hyperimmunoglobulin for intravenous use. Product Monograph; 2013.
77. Schinstock C, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mitema D, Prieto M, Dean P, et al. Kidney Transplant with Low Levels of DSA or Low Positive BFlow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017;101:2429-39.
78. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)—a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:943-9.
79. Han DJ. Complication from Desensitization. In: Han DJ. (ed.) *Kidney Transplantation in Sensitized Patients*. Springer, Singapore. 2019.
80. Hansa Pharmaceutical. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefixir-epar-product-information_en.pdf. [Online].
81. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, GaronzikWang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;340:940-50.
82. Clayton PA, Coates PT. Are sensitized patients better off with a desensitization transplant or waiting on dialysis? *Kidney Int*. 2017;91:1266-8.
83. Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan A, Beyene J, Kim SJ. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:570-8.
84. Kim DG, Lee J, Park Y, Kim MS, Jeong HJ, Kim SI, et al. Transplant outcomes in positive complement-dependent cytotoxicity versus flow cytometry-crossmatch kidney transplant recipients after successful desensitization: a retrospective study. *BMC Nephrology*. 2019;20:456.
85. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boisseld C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg). *J Am Soc Nephrol*. 2002;2:758-60.
86. Magee C, Felgueiras J, Tinckam K, Malek S, Mah H, Tullius S. Renal Transplantation in Patients With Positive Lymphocytotoxicity Crossmatches: One Center's Experience. *Transplantation*. 2008;86:92-103.
87. Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V, et al. Living Donor Kidney Transplantation Across Positive Crossmatch: The University of Illinois at Chicago Experience. *Transplantation*. 2009;87:268-73.
88. Rogers NM, Eng HS, YU R, Kireta S, Tsiopelas E, Bennett GD, et al. Desensitization for renal transplantation: depletion of donor-specific anti-HLA antibodies, preservation of memory antibodies, and clinical risks. *Transplant Int*. 2011;24:21-9.
89. Alachkar N, Lonze BE, Zachary AA, Holechek MJ, Schillinger K, Cameron AM, et al. Infusion of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Fails to Lower the Strength of Human Leukocyte Antigen Antibodies in Highly Sensitized Patients. *Transplantation*. 2012; 94:165-71.
90. Marks WH, Momode M, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant*. 2019;19:2876-88.
91. Kute VB, Vanikar AV, Trivedi HL, Shah PR, Goplani KR, Patel HV, et al. Desensitization Protocol for Highly Sensitized Renal Transplant Patients: A Single-center Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:662-9.
92. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Girnita A, Walsh RC, et al. Prospective Iterative Trial of Proteasome Inhibitor-Based Desensitization. *Am J Transplant*. 2015;15:101-18.
93. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization Protocols and Their Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:932-6.

94. Morath C, Beimler J, Opelz G, Scherer S, Schmidt J, Macher-Goeppinger S, et al. Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive. *Transpl Int.* 2012;25:506-17.
95. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, Williams C, Lam FT, Kashi H, et al. Human Leukocyte Antigen Antibody-Incompatible Renal Transplantation: Excellent Medium-Term Outcomes With Negative Cytotoxic Crossmatch. *Transplantation.* 2011;92:900-6.
96. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multi-centre retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8:212-8.
97. Jordan S, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:442-53.
98. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious Complications in Kidney-Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2894.
99. Toyoda M, Shin BK, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, et al. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res.* 2017;2017:5672523.
100. De Suosa-Amorin E, Revuelta I, Blasco M, Diekman F, Cid J, Lozano M, et al. Desensitization before living kidney transplantation in highly HLA sensitized patient: A Single center study. *Transplant Proc.* 2015;47:2332-5.
101. Niederhaus SV, Muth B, Loretzen DF, Wai P, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-Based Desensitization Protocols: The University of Wisconsin Initial Experience. *Transplantation.* 2011;92:1-17.
102. Okada D, Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transplant Int.* 2018;31:1008-17.
103. Axelrod D, Lentine KL, Schnitzler MA, Luo X, Xiao H, Orandi BJ, et al. The Incremental Cost of Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A National Cohort Analysis. *Am J Transplant.* 2017;17:2123-30.
104. Kuppachi S, Axelrod DA. Desensitization strategies: is it worth it? *Transplant Int.* 2020;33:251-9.
105. Intron Health. Hansa Biopharm. A Rare Gem. 2020. https://www.proinvestor.com/uploads/boards/85767_Intro_Health_Research_Initiation___A_Rare_Gem_1.pdf. [Online].

Anexo I. Protocolos de desensibilización para donante vivo y donante fallecido aplicados en los estudios citados

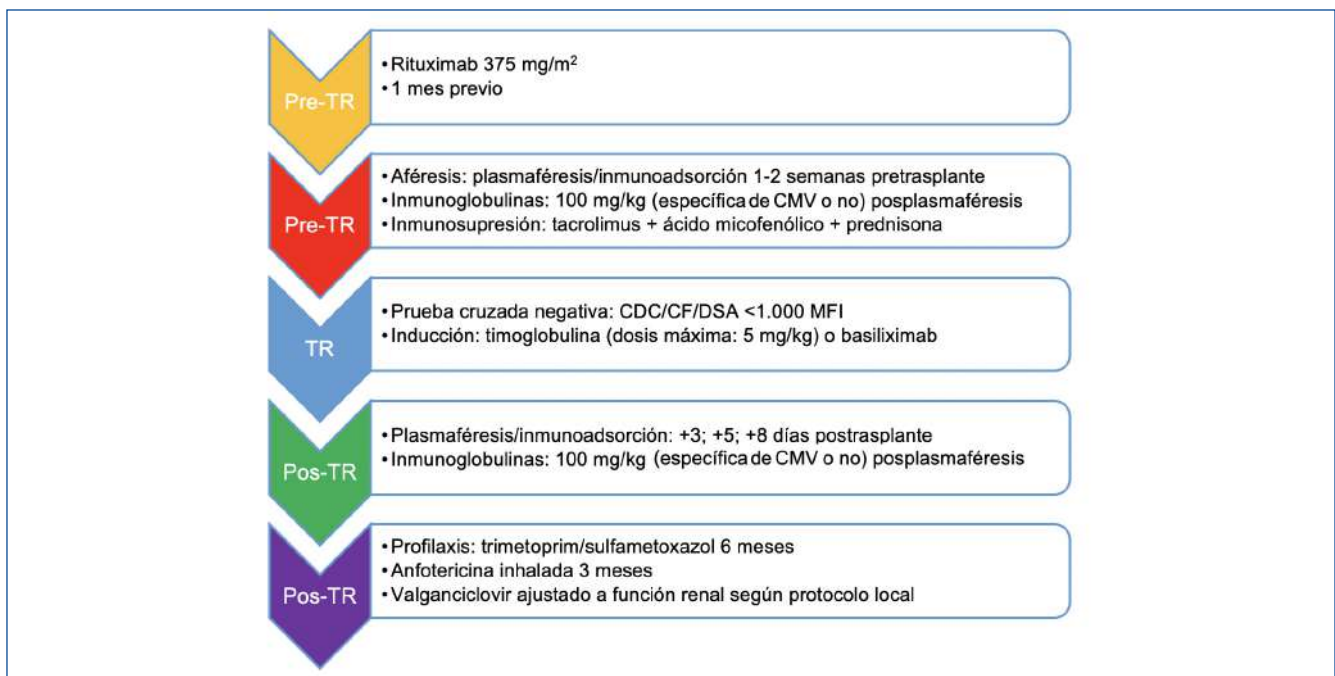


Figura 1. Protocolo de desensibilización para donante vivo.

Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología.* 2017;37:638-45.

CDC: toxicidad mediada por complemento; CF: citometría de flujo; CMV: citomegalovirus; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

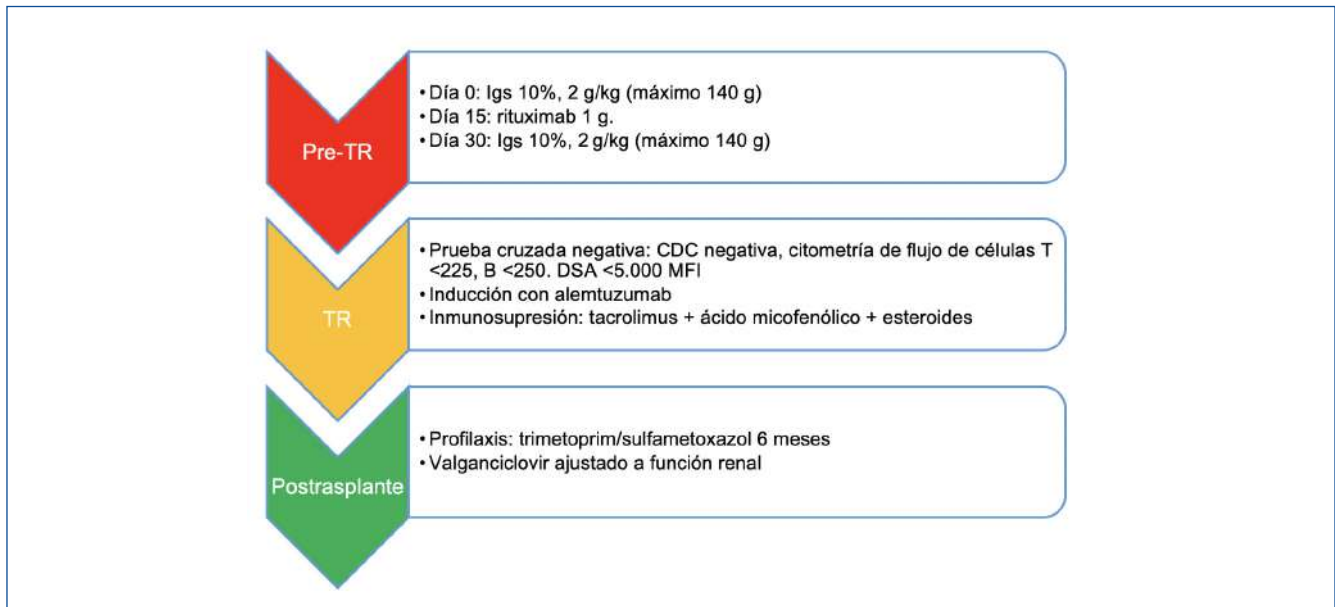


Figura 2. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con inmunoglobulinas (Igs) + rituximab.

Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Shina A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, Outcomes, and Cost-Effectiveness of Desensitization Using IVIG and Rituximab. *Transplantation*. 2013;95:852-8.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

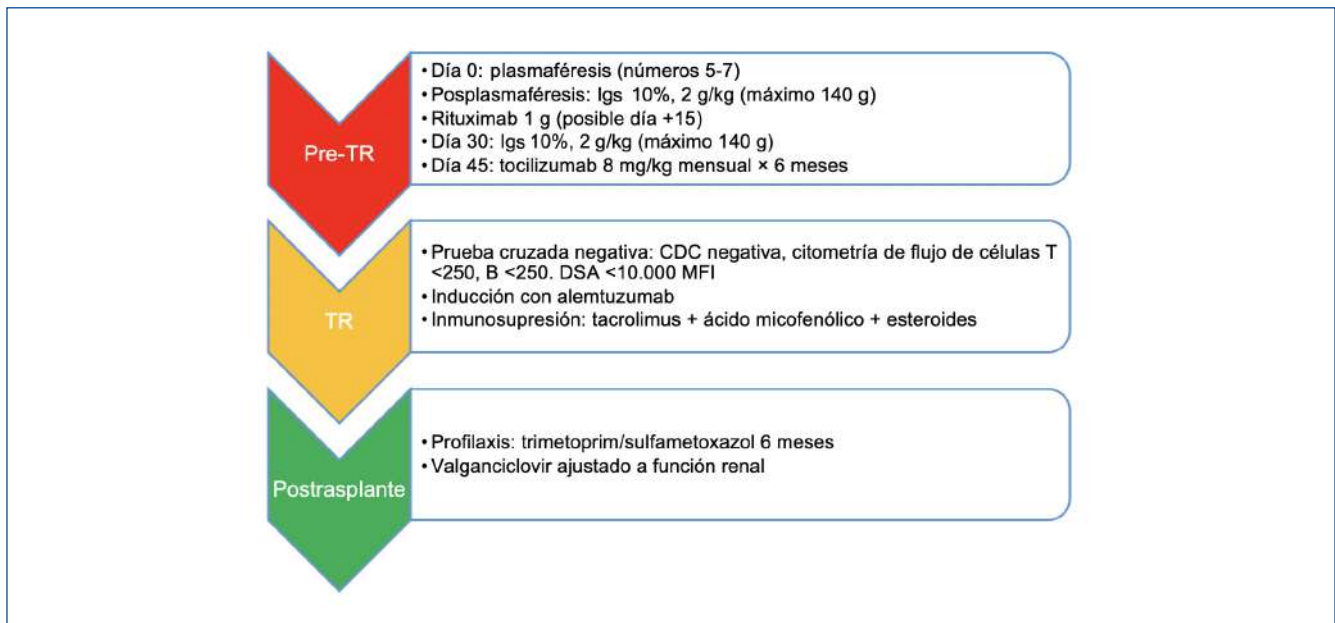


Figura 3. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con inmunoglobulinas (Igs), rituximab, plasmaféresis y tocilizumab.

Vo A, Huang E, Hass M, Williamson S, et al. Outcomes of HLAi Transplant in CPRA 98-100 after Desensitization: Single Center Experience (ID 1681). 2020.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

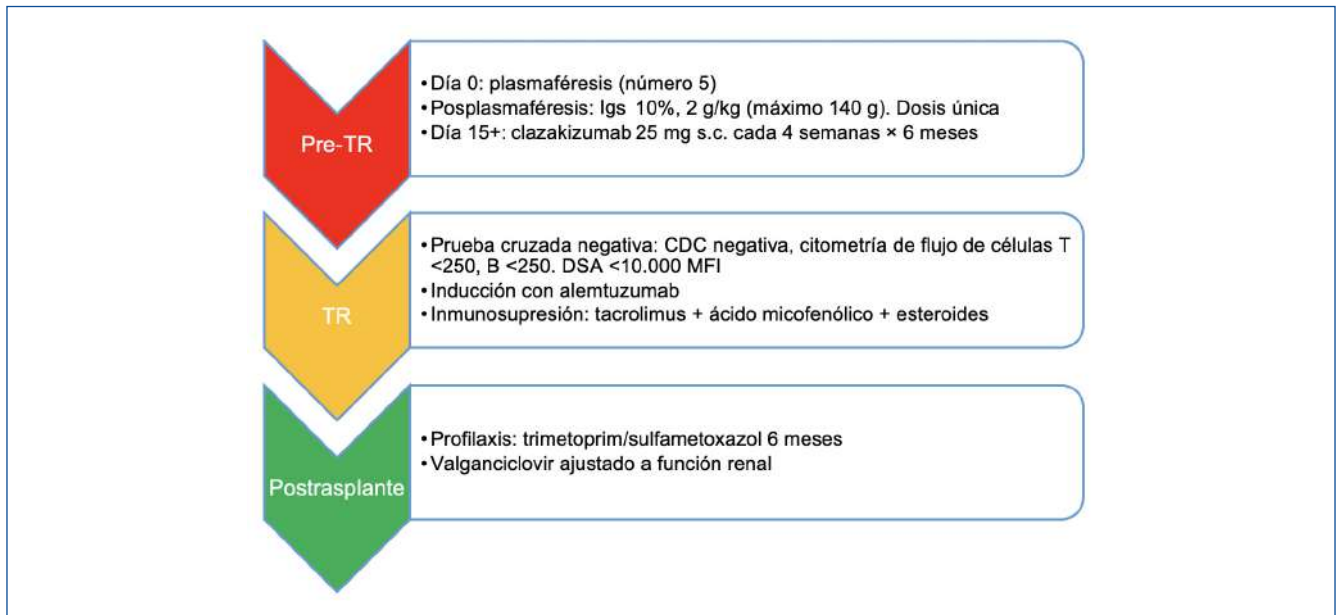


Figura 4. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con plasmaféresis, inmunoglobulinas (Igs) y clazakizumab.

Vo A, Ammermam N, Huang E, Toyoda M, et al. Evaluation of the Safety and Tolerability of Clazakizumab® as a Desensitization Agent in Highly-HLA Sensitized ESRD Patients (NCT03380962): 12m Follow-Up (ID 1684). 2020.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media; s.c.: por vía subcutánea.

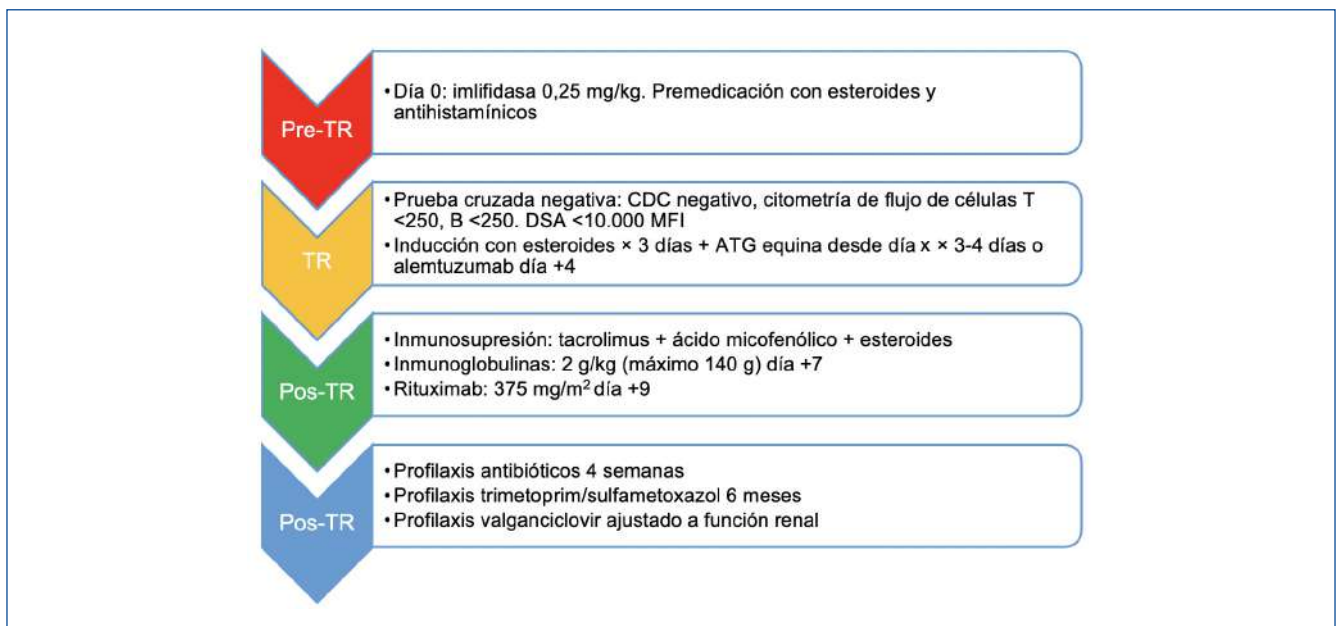


Figura 5. Protocolo de desensibilización para donante vivo o fallecido con imlifidasa.

Jordan S, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:442-53.

ATG: globulina antitimocítica; CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

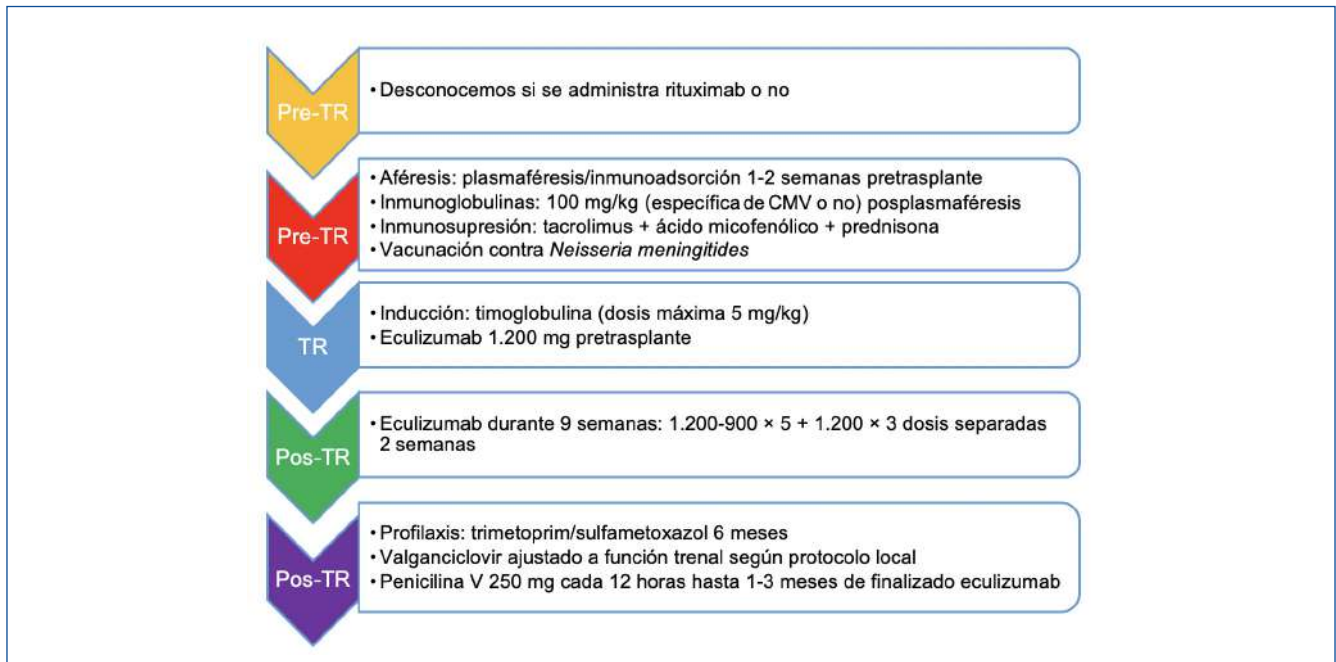


Figura 6. Protocolo de desensibilización con plasmaféresis, inmunoglobulinas y eculizumab.

Marks WH, Momode M, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant.* 2019;19:2876-88.

CDC: toxicidad mediada por complemento; CF: citometría de flujo; CMV: citomegalovirus; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

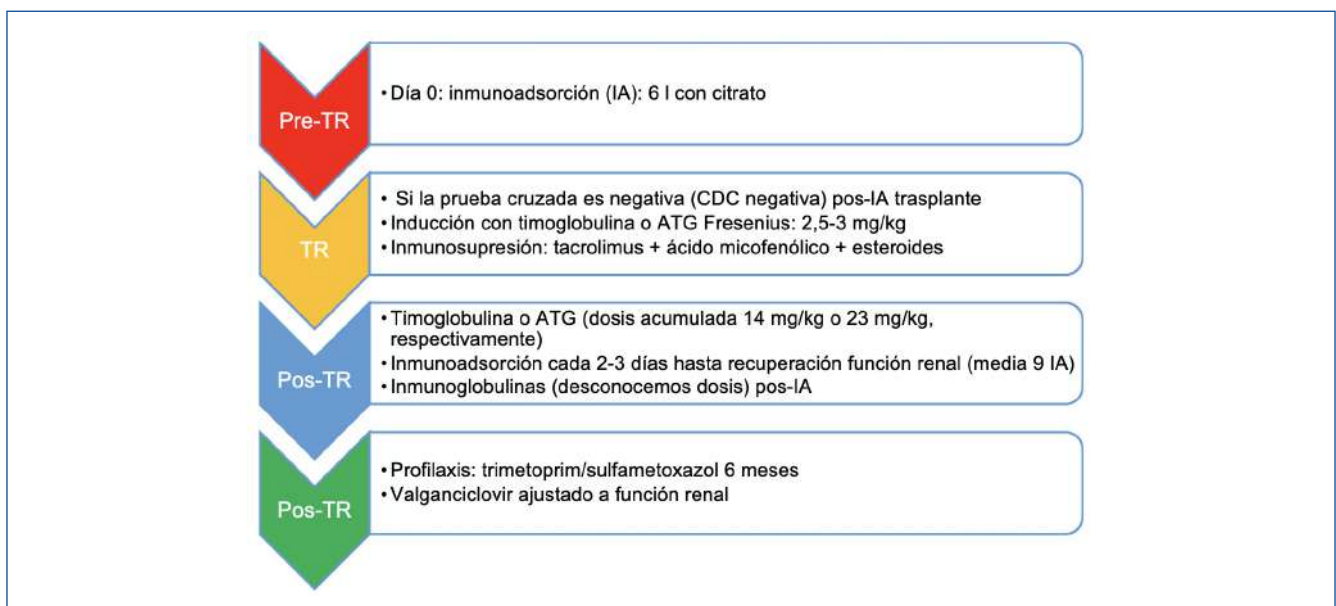


Figura 7. Protocolo de desensibilización para donante fallecido inmediatamente antes del trasplante (Viena).

Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1342-51.

ATG: globulina antitimocítica; CDC: toxicidad mediada por complemento.

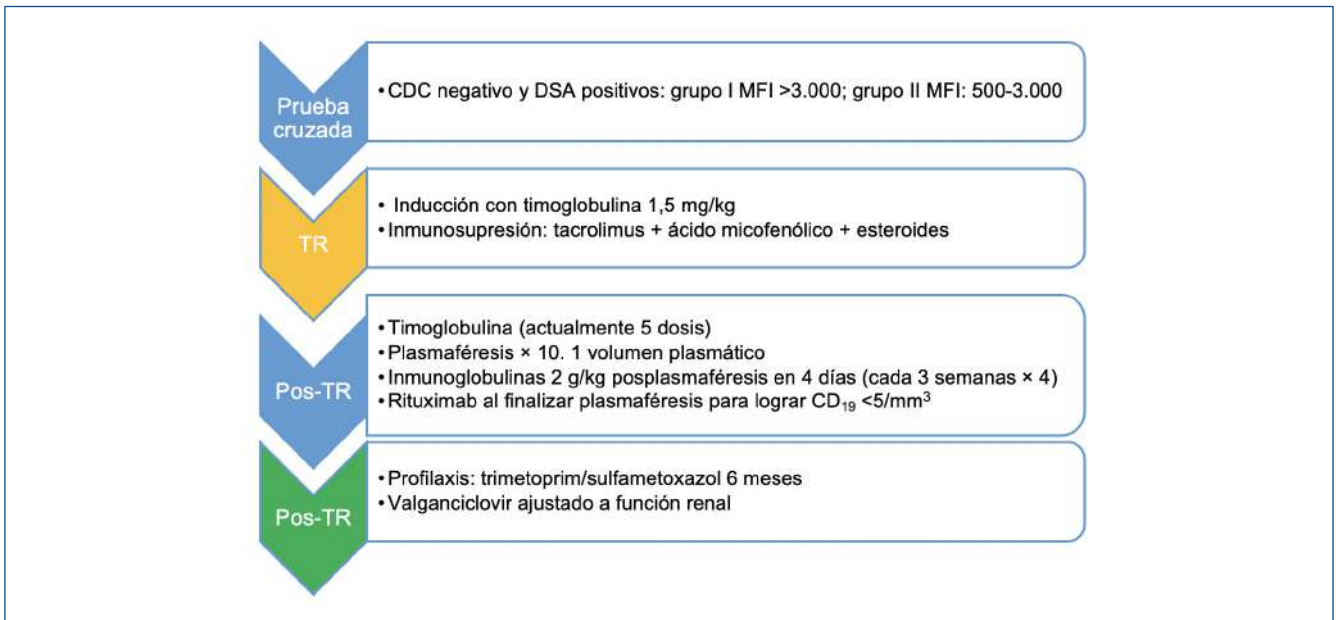


Figura 8. Protocolo de desensibilización postrasplante para donante fallecido (Necker).

Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JPD, Martinez F, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation*. 2017;101:2440-8.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.