

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO GRUPO SANGUÍNEO INCOMPATIBLE

Egilea /Autor:
Miguel Aurrecoechea Perea

Zuzendaria / Director/a:
Dr. Gorka García Erauzkin

© 2023, Miguel Aurrecoechea Perea; Gorka García Erauzkin

Cruces, 26 de abril de 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	II
2. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	1
2.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL	1
2.2. BENEFICIOS DEL TRASPLANTE RENAL FRENTE A LA DIÁLISIS	2
2.3. ESCASEZ DE DONANTES FALLECIDOS RESPECTO A LA DEMANDA DE ÓRGANOS	5
2.4. COMPARACIÓN ENTRE TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO Y DONANTE FALLECIDO	6
2.5. CONCEPTO DE COMPATIBILIDAD/INCOMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE Y RECEPTOR	7
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS	11
5.1. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN CASO DE INCOMPATIBILIDAD ABO ENTRE DONANTE Y RECEPTOR	11
5.2. DESENSIBILIZACIÓN	11
5.3. TRASPLANTE CRUZADO	14
5.4. RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE LA DESENSIBILIZACIÓN	16
5.4.1. Estudios individuales	17
5.4.2. Grandes Registros	20
5.4.3. Metaanálisis	22
5.4.4. Resumen de resultados obtenidos mediante desensibilización	25
5.5. RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EL TRASPLANTE CRUZADO	26
5.5.1. Resumen de resultados obtenidos mediante trasplante cruzado	27
5.6. ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS QUE AYUDAN A ELEGIR LA MEJOR OPCIÓN	29
6. CONCLUSIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA	34

1. RESUMEN

La enfermedad renal crónica supone un riesgo muy aumentado de mortalidad, principalmente cardiovascular. Cuando el deterioro renal llega a su estadio final es necesaria una terapia que haga de sustituta de este órgano vital.

Las dos opciones de terapia sustitutiva renal son la diálisis y el trasplante. El trasplante renal es la mejor opción, resultando beneficioso incluso antes de llegar a la etapa terminal. Sin embargo, no hay órganos suficientes de donante cadáver para poder trasplantar a toda la lista de espera, la cual aumenta progresivamente.

Debido a esta escasez de órganos de donante fallecido, se busca potenciar los programas de donación de vivo. En estos programas, hasta un tercio de las parejas son incompatibles entre sí, necesitando de alternativas: desensibilización o trasplante cruzado.

Mediante esta revisión sistemática, se ha pretendido actualizar ambas alternativas, analizar sus resultados por separado y responder a la pregunta de por cuál de las dos optar ante una pareja de grupo sanguíneo incompatible.

La desensibilización ha demostrado resultados muy buenos, aunque algo peores en el corto plazo, que el trasplante compatible y directo. Por su parte, el trasplante cruzado, no parece tener diferencias con respecto al trasplante compatible y directo. Sin embargo, el trasplante cruzado no aprovecha la similitud en el sistema HLA que tienen más de la mitad de las parejas donante – receptor del Registro Español de Donantes Vivos, aspecto importante en el largo plazo.

A la hora de optar por una opción o la otra, además de la compatibilidad en el sistema HLA entre donante y receptor, se deben tener en cuenta otros aspectos tales como el sexo y la edad del donante, el tamaño del riñón del donante y el grupo sanguíneo de ambos.

2. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

La enfermedad renal crónica (ERC) supone un riesgo muy aumentado de mortalidad, principalmente cardiovascular. Usando la tasa de filtración glomerular (TFG) como método para evaluar la función renal, en la **Figura 1** puede verse la clara relación que existe entre esta y el riesgo de mortalidad por cualquier causa, haciéndose evidente por debajo de una TFG de 60ml/min e incrementándose considerablemente por debajo de los 45ml/min (1).

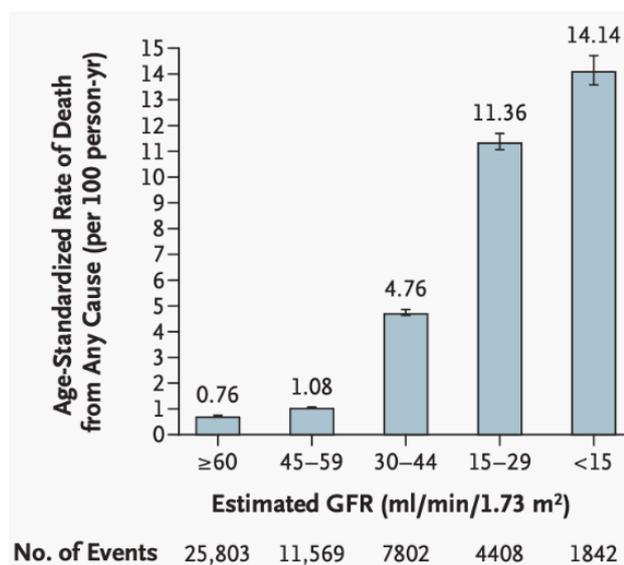


Figura 1. Mortalidad por cualquier causa ajustada por edad según el FG estimado en 1.120.295 adultos (1).

Debido a su elevada prevalencia, la ERC constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Se estima que entre un 11% y un 15% de la población mundial padece algún grado de la misma, porcentaje que va en aumento, debido principalmente al incremento en la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y longevidad (2).

En España la prevalencia es similar, encontrándose entorno al 15%, lo que viene siendo 1 de cada 7 adultos. Siendo más frecuente en varones, a mayor edad y en sujetos con enfermedad cardiovascular (3).

En la ERC, una serie de cambios patológicos en el riñón (excesiva acumulación de fibroblastos y matriz extracelular (MEC), acompañados de glomeruloesclerosis, atrofia tubular, inflamación tubulointersticial y pérdida de células parenquimatosas), llevan a un deterioro progresivo de su función, cuyo último estadio es la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Esta etapa final precisa de terapia sustitutiva renal (TSR), cuyas opciones son la diálisis o el trasplante renal, ambas tratando de hacer de sustitutos de este órgano vital. Solamente el 1% del total de pacientes con ERC llegará a este estadio avanzado, los cuales consumen un 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios (3).

La prevalencia de ERCT en tratamiento se ha incrementado considerablemente a nivel mundial, probablemente debido a un aumento en la supervivencia del paciente con ERCT, a una mayor prevalencia de factores de riesgo de ERCT y a una mayor accesibilidad al tratamiento sustitutivo renal en países con economías emergentes. En total, 2.6 millones de personas recibieron tratamiento sustitutivo renal en 2010. Se prevé que esta cifra se duplique para 2030, llegando hasta los 5.4 millones de personas, con su mayor crecimiento en Asia. Sin embargo, solamente la mitad o menos de todas las personas que precisan de tratamiento sustitutivo renal (TSR) tienen acceso al mismo, siendo esta proporción mucho menor en países con bajos recursos frente a los países con grandes recursos. Así, en África, solamente el 10% de las personas que precisaban de TSR lo recibieron (4).

En contraste con este incremento paulatino de los pacientes incidentes y prevalentes con ERC subsidiarios de TSR de los últimos años, se ha producido un efecto meseta en la actividad de donación de trasplante renal, lo que implica que no todos los pacientes van a poder ser trasplantados, necesitando de diálisis para continuar con vida (5). Esta última opción es, como se menciona en el siguiente apartado, considerada peor tratamiento tanto por médicos como por enfermos.

2.2. BENEFICIOS DEL TRASPLANTE RENAL FRENTE A LA DIÁLISIS

El trasplante renal se considera el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes con ERC. Estudios observacionales y longitudinales de un ingente número de pacientes han demostrado que la mortalidad global de los pacientes en lista de espera de trasplante (en tratamiento con diálisis) es significativamente superior a la de los enfermos trasplantados (6).

El trasplante aporta una ventaja significativa de supervivencia respecto al tratamiento de mantenimiento de aquellos en lista de espera de trasplante, gracias a que reduce la progresión de la enfermedad cardiovascular. Aquellos pacientes que permanezcan en lista de espera continuarán aumentando de manera rápidamente progresiva tanto su morbimortalidad global como su mortalidad cardiovascular (**Figura 2**) (6).

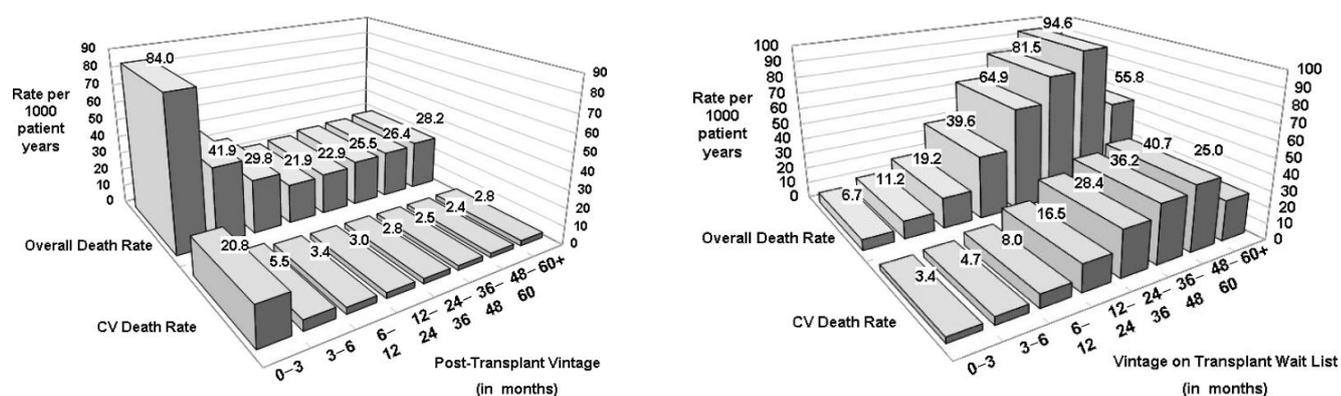


Figura 2. Mortalidad global y cardiovascular en pacientes trasplantados (izquierda) y en lista de espera (derecha) (6).

Esto se traduce en una tasa de mortalidad anual, en el colectivo candidato a trasplante que continua en diálisis, que oscila entre el 5% y el 10%, pero que se dispara enormemente en la población más añosa (7). En Estados Unidos casi el 50% de los enfermos candidatos para trasplante mayores de 60 años mueren en lista de espera antes de recibir un injerto renal. Una tasa de mortalidad global similar ($\approx 10\%$) se observa de manera constante en pacientes españoles (8).

Una posible explicación para este mayor riesgo de mortalidad es que, la diálisis, a pesar de ser una terapia que permite mantener con vida al paciente, no deja de ser un tratamiento incompleto. Suple algunas funciones que realiza el riñón como la

excreción de solutos tóxicos, la eliminación de líquido retenido y la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico. Sin embargo, es incapaz de producir eritropoyetina para la síntesis de eritrocitos, prostaglandinas para influir en la circulación arterial, activar la vitamina D, etc. Además, estos pacientes presentan concentraciones alteradas en sangre de numerosas sustancias, como por ejemplo la homocisteína, productos glicosilados o determinadas lipoproteínas, las cuales les predisponen tanto al daño cardiovascular como a daños en la vasculatura del injerto (9).

Incluso, existe evidencia que sugiere que el trasplante anticipado, aquel que se realiza previamente a que el paciente inicie diálisis, está asociado con un aumento de supervivencia y un menor riesgo de rechazo respecto al realizado tras el comienzo de diálisis. Aquí radica parte de la importancia del trasplante a partir de un donante vivo, modelo principal del trasplante anticipado, ya que no es ético hacer un trasplante anticipado con donante cadáver mientras haya gente en lista de espera en diálisis (10).

En definitiva, el tiempo de espera en diálisis es por sí mismo un factor de riesgo de mortalidad y de menor supervivencia del injerto. A mayor tiempo en lista de espera, mayor será el riesgo de ambas y peores serán los resultados (**Figura 3**) (9).

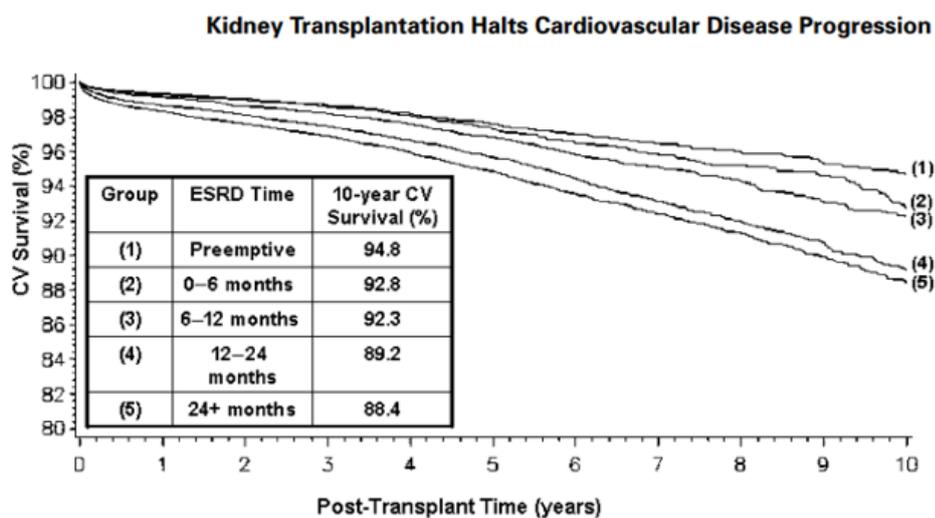


Figura 3. Supervivencia cardiovascular en función del tiempo en lista de espera en diálisis (6).

Por otro lado, el trasplante renal se asocia con una mayor calidad de vida en comparación con la diálisis. Al comparar la escala *Health-Related Quality of Life* (HRQOL) en pacientes trasplantados frente a pacientes en hemodiálisis crónica y frente a la población general, las puntuaciones en el grupo de trasplante son claramente superiores a las del grupo en hemodiálisis, y similares a las de la población general (11).

Además, el trasplante renal es más costo – efectivo que la diálisis. El coste del trasplante está sobre todo concentrado en el primer año de la realización de la cirugía, con un coste medio de 89.939 dólares, para posteriormente pasar a ser de 16.043 dólares anuales, en su mayoría por la medicación antirrechazo. En cambio, el tratamiento de diálisis tiene un coste medio constante de 44.000 dólares anuales (12).

2.3. ESCASEZ DE DONANTES FALLECIDOS RESPECTO A LA DEMANDA DE ÓRGANOS

El problema está en que no hay suficientes donantes fallecidos en los países de nuestro entorno. En España, 3945 pacientes (145.5 pmp) permanecían en lista de espera para trasplante renal el 31 de diciembre de 2021 y solo se efectuaron 2950 trasplantes renales (62.3 pmp) en todo ese año (8). A nivel europeo, según datos recogidos por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) para el Consejo de Europa, 42.002 pacientes estaban en lista de espera en la misma fecha y sólo se efectuaron 15.506 trasplantes renales en ese año (13).

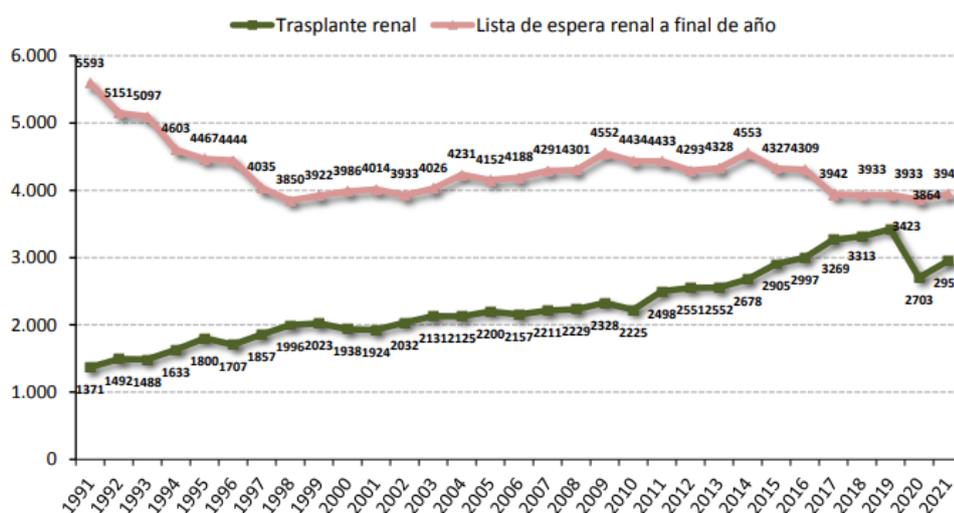


Figura 4. Evolución de la lista de espera renal a final de año y del trasplante renal. España 1991 – 2021 (8).

A pesar de ser España el primer país en cuanto a número de donaciones de cadáver por millón de población (pmp), existe escasez de donantes para trasplantar a toda lista de espera. Además, el aumento de la incidencia de ERCT, y por tanto de pacientes necesitando TRS, frente a un estancamiento en las tasas de disponibilidad de órganos de donantes fallecidos, hace que el tiempo en lista de espera sea cada vez mayor (5).

Por otro lado, la reducción de la siniestralidad en carretera que, afortunadamente, ha pasado de ser del 43% en 1992 a ser menos del 5% en la actualidad, ha provocado una caída brusca del número de donantes jóvenes por traumatismo craneoencefálico. Esta circunstancia ha llevado a ser menos estrictos con los criterios de donación para tratar de mantener estables las cifras de donantes, aceptando donantes de edades más avanzadas o con mayor comorbilidad de base, lo que sobre todo perjudica a los receptores más jóvenes, que lo tienen difícil para encontrar de forma temprana un donante cadáver (14).

Este motivo, junto con que además los resultados de la donación de vivo, mencionados en el siguiente apartado, son mejores que los de donante fallecido, han llevado a la ONT y a organizaciones autonómicas a potenciar los programas de donación de trasplante vivo.

2.4. COMPARACIÓN ENTRE TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO Y DONANTE FALLECIDO

El trasplante renal de donante vivo tiene mejores resultados de supervivencia que el de donante fallecido, tanto del injerto como del paciente. Estos resultados están ampliamente respaldados por la literatura científica. De acuerdo con los datos de la Organ Procurement Trasplant Network (15), la supervivencia del injerto renal al año es del 93.2% para los trasplantes renales de donante fallecido vs 97.5% para los efectuados con donante vivo. Si realizamos un seguimiento más prolongado en el tiempo, las diferencias se hacen todavía más amplias, siendo a los 3 años de 85.1% vs 92.6% y a los 5 años de 74.4% vs 85.6%, respectivamente. En cuanto a la supervivencia del paciente, los resultados a 5 años son del 83.6% para los receptores de un injerto renal de donante fallecido versus 92.2% en el caso de receptores de trasplante renal de donante vivo. Cifras similares se pueden encontrar en Collaborative Transplant Study (**Figura 5**) (16).

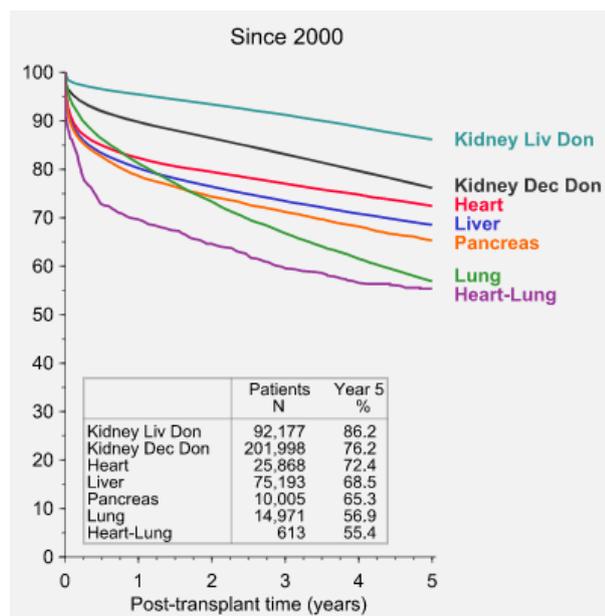


Figura 5. Supervivencia comparativa del injerto según tipos de trasplante (Collaborative Transplant Study 2022)

Sin embargo, estos resultados no se deben de manera exclusiva a una mejor calidad del injerto del donante. Como objetivan Guirado et al. en el estudio realizado a partir del Registro Catalán de Enfermos Renales (17), existen otros factores muy determinantes: menor edad del receptor, acortamiento del tiempo previo en diálisis y menor morbilidad en el momento del trasplante, que influyen enormemente a favor de la supervivencia del trasplantado. Esto confirma lo que Meier – kriesche demuestra en numerosas publicaciones, mencionadas en apartado 2.2, con respecto a la importancia de un trasplante precoz y un menor tiempo en diálisis (6, 9).

2.5. CONCEPTO DE COMPATIBILIDAD/INCOMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

La compatibilidad entre donante y receptor tiene dos grandes campos: El grupo eritrocitario ABO y el sistema de histocompatibilidad HLA. Cuando el receptor no tiene defensas exageradas contra el grupo sanguíneo ni contra el sistema HLA del donante decimos que existe compatibilidad.

El primer trasplante renal realizado con éxito se realizó entre gemelos univitelinos en 1954 por el grupo de Joseph Murray, poniendo de manifiesto que la relación genética

entre donante y receptor es importante y favorece la compatibilidad. Más adelante, en 1999 un estudio europeo realizado por Opelz et al. (Collaborative Trasplant Study) (18), llega a la conclusión de que la mayor supervivencia de los injertos renales se consigue con gemelos univitelinos, seguido del donante vivo haploidéntico y finalmente la peor supervivencia se consigue con el trasplante renal de donante fallecido.

Por tanto, lo ideal ante una pareja donante – receptor es que sean lo más compatibles posible entre sí: que ambos pertenezcan al mismo grupo eritrocitario ABO y tengan la máxima identidad posible dentro del sistema de histocompatibilidad HLA. Sin embargo, aproximadamente 1/3 de las parejas donante - receptor que se presentan para un trasplante de donante vivo resultan ser biológicamente incompatibles (19), ya sea por incompatibilidad de grupo ABO o incompatibilidad HLA, lo que les impide poder proceder con el trasplante de manera directa.

En los casos de incompatibilidad entre donante y receptor se han descrito 2 posibilidades: la desensibilización o el trasplante cruzado. La primera consiste en el trasplante renal directo entre donante y receptor previa retirada de los anticuerpos del receptor. La segunda en intercambiar riñones entre parejas incompatibles entre sí para que los receptores reciban órganos de donantes compatibles (20).

La literatura parece mostrar que los resultados de una desensibilización (trasplante directo previa retirada de anticuerpos del receptor) ante incompatibilidad por HLA han dado pobres resultados a largo plazo (21). Sin embargo, los resultados parecen ser esperanzadores en los casos de incompatibilidad por el sistema ABO, siendo en estos casos donde se nos plantea la disyuntiva de si optar por desensibilizar o hacer un trasplante cruzado. A día de hoy, no existen recomendaciones precisas respecto a la elección de una u otra forma de superar la incompatibilidad ABO entre donante y receptor. La intención de esta revisión es actualizar las opciones terapéuticas que existen en el caso de que un donante renal y su receptor sean ABO incompatibles, y analizar qué opción ofrece mejores resultados.

3. OBJETIVOS

1. Analizar las opciones actuales de trasplante renal directo mediante desensibilización del receptor en el caso de que el donante y el receptor sean ABO incompatibles.
2. Analizar las opciones actuales de trasplante renal cruzado en el caso de que el donante y el receptor sean ABO incompatibles.
3. Analizar los resultados del trasplante renal directo mediante desensibilización del receptor en el caso de que el donante y el receptor sean ABO incompatibles.
4. Analizar los resultados del trasplante renal cruzado en el caso de que el donante y el receptor sean ABO incompatibles.
5. Analizar los aspectos que pueden contribuir a elegir la mejor opción entre el trasplante renal directo mediante desensibilización del receptor y el trasplante renal cruzado.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica buscando los artículos de mayor calidad, aquellos que aporten mayor nivel de evidencia, tratando de responder a nuestros objetivos. Como referencia de los niveles de evidencia se ha empleado la clasificación de Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (22).

Una vez establecido el tema a tratar y la pregunta a la que se ha pretendido responder mediante este trabajo, acerca de la mejor opción ante una pareja donante – receptor ABO incompatible, se comenzó con la búsqueda de artículos.

Las bases de datos utilizadas han sido PubMed, Embase y Cochrane, accediendo bajo la licencia institucional de la UPV/EHU. Las palabras clave utilizadas para encontrar los estudios de interés han sido: “kidney transplant*”, “renal transplant*”, “living donor*”, “ABO incompatib*”, “AB0 incompatib*”, “HLA incompatib*”, “desensitization”, “kidney exchange”, “kidney paired donation”.

Tras la búsqueda se han eliminado los artículos repetidos y se han seleccionado aquellos estudios, en inglés o castellano, que aportaran específicamente datos sobre supervivencia del injerto y supervivencia del paciente.

La selección de artículos se ha ampliado mediante la propia bibliografía aportada por los estudios encontrados, así como la plataforma UpToDate.

Por motivos éticos, no existen en la literatura ensayos clínicos aleatorizados entre las distintas opciones para llevar a cabo el trasplante ABO incompatible: trasplante cruzado o desensibilización. Pero sí hay resultados de supervivencias con trasplante cruzado por un lado y con desensibilización por otro lado. De esta manera, se han plasmado los resultados de ambos por separado, a partir de estudios observacionales de cohortes y casos – controles.

Con respecto a los resultados, en el apartado de resultados obtenidos mediante desensibilización, hemos decidido señalar una serie de puntos débiles que presenta el meta – análisis de 2019.

5. RESULTADOS

5.1. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN CASO DE INCOMPATIBILIDAD ABO ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

Como se ha dicho, en los casos de incompatibilidad ABO entre donante y receptor nos encontramos con 2 posibilidades: la desensibilización o el trasplante cruzado, consistiendo la primera en la retirada de los anticuerpos del receptor para poder llevar a cabo el trasplante, y la segunda en intercambiar riñones entre parejas incompatibles entre sí para que los receptores reciban órganos de donantes compatibles. A continuación, desarrollaremos más en profundidad en qué consisten ambas opciones y los resultados que han obtenido.

5.2. DESENSIBILIZACIÓN

Las isoaglutininas son anticuerpos naturales, presentes en nuestro organismo sin una exposición sensibilizante previa, que suponen un obstáculo a la hora de llevar a cabo un trasplante ABO incompatible. La desensibilización trata de eliminar del cuerpo del receptor estos anticuerpos que tiene contra el donante, además de intentar eliminar la fábrica de los mismos, que serían las células plasmáticas. Si este proceso no se lleva a cabo adecuadamente, puede ocurrir un rechazo mediado por anticuerpos severo que acabe con la pérdida inmediata del injerto (23, 24).

Así pues, la desensibilización tiene por objetivo disminuir la inmunogenicidad derivada de la incompatibilidad entre donante y receptor para conseguir un trasplante exitoso con los habituales regímenes inmunosupresores de inducción y mantenimiento. No hay un único protocolo estándar para lograr este objetivo, usándose en la mayoría una combinación de las siguientes estrategias (25, 26):

- A. Extracción de los anticuerpos circulantes mediante técnicas de aféresis tales como plasmaféresis o inmunoadsorción.
- B. Depleción de la celularidad B, responsable de la producción de anticuerpos ABO, normalmente con el uso de rituximab, tras haber quedado relegada la esplenectomía.
- C. Inmunomodulación del sistema inmune receptor, típicamente con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

A. Extracción de anticuerpos anti – A/B:

La aféresis es una parte fundamental dentro de la mayoría de protocolos de desensibilización de un trasplante ABO incompatible, aunque el nivel óptimo de títulos a alcanzar no está establecido (26).

Los títulos de isoaglutininas presentes de base antes del trasplante pueden predecir el riesgo de sufrir un rechazo agudo mediado por anticuerpos precoz (27). Algunos estudios han reportado un mayor riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos con títulos basales de aglutininas mayores (28) Por esta razón existe un límite máximo de títulos para aceptar un protocolo de desensibilización, aunque este varía entre programas. En general suelen ser títulos $\leq 1:512$, si bien algunos centros aceptan títulos superiores (29). Pacientes con títulos muy altos son difíciles de desensibilizar, no solo por el elevado número de aféresis que van a precisar, sino también por el rebote de anticuerpos que se produce tras cada desensibilización, lo que impide llegar al título prefijado para trasplantar con seguridad (26).

El objetivo es llegar al momento de la cirugía con unos títulos de anticuerpos por debajo de unos niveles prefijados, reduciendo de esta manera el riesgo de un rechazo agudo mediado por anticuerpos que pueda comprometer la viabilidad del injerto. Estos niveles varían según el centro y su protocolo, buscando como mínimo títulos de 1:32, llegando normalmente a títulos $\leq 1:8$ antes de proceder al trasplante (26, 27, 30, 31).

Artículos recientes han demostrado que, tras un periodo limitado de desensibilización después de la realización de un trasplante ABO incompatible, el injerto de muchos pacientes se mantiene en un estado estable a largo plazo, sin interacciones antígeno – anticuerpo a pesar de que haya recurrencias en el título de isoaglutininas. Esta resistencia al daño mediado por anticuerpos, presente en el trasplante ABO incompatible, es lo que se conoce como acomodación (32, 33).

Las técnicas disponibles para llevar la aféresis a cabo son básicamente plasmaféresis (PFS), plasmaféresis de doble filtración (DF) e inmunoadsorción (IA). Todas ellas eficaces para reducir el nivel de anticuerpos (isoaglutininas) en el receptor de un trasplante ABOi (34-36). Con la DF se pueden llegar a perder cantidades importantes de factores de coagulación, en particular fibrinógeno y factor XIII, incrementándose el riesgo de complicaciones hemorrágicas (37). Con la PFS, se han reportado efectos

adversos tales como reacciones alérgicas al plasma fresco congelado que han resultado en la suspensión del tratamiento (38). La IA, por su parte, es una estrategia más selectiva para extraer los anticuerpos. Las columnas específicas (tipo Glycosorb ABO), eliminan isoaglutininas de manera eficiente sin pérdidas significativas de otros componentes plasmáticos (39). Sin embargo, su uso está limitado por su baja disponibilidad y elevado coste. El coste económico de la IA es 2-3 veces superior al de la PFS (39).

No hay evidencia de calidad, en forma de ensayos clínicos aleatorizados, que muestre diferencias significativas entre las distintas técnicas, inclinándose por una de ellas en función de disponibilidad, coste y comodidad del centro con la técnica (40). Así, por ejemplo, mientras que en Europa es frecuente el uso de la IA, en EEUU no está disponible.

Si bien en la mayoría de ocasiones es obligatoria la extracción de las aglutininas antes de la realización del trasplante, para prevenir el rechazo agudo mediado por anticuerpos, gracias al proceso de acomodación antes mencionado puede que no sea necesario hacer esto después del mismo (32, 33). Sin embargo, en los protocolos sí está incluida la aferesis posterior al trasplante cuando el rebote de anticuerpos se produce de manera precoz (27, 31). La mayoría de centros recomiendan usar PF o IA para mantener unos títulos de aglutininas $\leq 1/16$ durante las 2 semanas posteriores al trasplante (41).

B. Depleción de la celularidad B:

Las células B son las precursoras de las células plasmáticas que producen los anticuerpos anti-A/B. Es por esta razón que dentro de los protocolos de desensibilización se incluyen terapias encaminadas a eliminar este tipo de población celular.

Inicialmente se llevaba a cabo una esplenectomía para impedir la formación de isoaglutininas en el trasplante ABO incompatible, ya que una gran cantidad de células productoras de anticuerpos se encuentran en el bazo (42).

Actualmente, en lugar de quitar el bazo, se hace uso del rituximab. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico, murino y humano, que se une al antígeno CD20, presente en la superficie de las células B maduras, induciendo su depleción en sangre

periférica. La dosis óptima de rituximab a administrar no está clara todavía (43,44). En la mayoría de centros de trasplante se administra una o dos dosis para la depleción de la celularidad B.

El rituximab ha demostrado mejores resultados de supervivencia del injerto y del paciente, reemplazando a la esplenectomía. Estos mejores resultados se ven reflejados en el metaanálisis de 2016 (45) y en el subanálisis del metaanálisis de 2019 (46), que compara aquellos trasplantes ABO incompatibles tratados con esplenectomía frente a los ABO incompatibles tratados con rituximab.

C. Inmunomodulación con inmunoglobulina intravenosa (IgIV):

La IgIV se administra previo al trasplante en muchos centros trasplantadores para reponer inmunoglobulinas que se han extraído con la plasmaféresis o la inmunoadsorción y corregir así la hipogammaglobulinemia. Además, tiene múltiples efectos sobre la respuesta inmune, algunos de los cuales no están bien definidos. Un efecto importante es la capacidad para bloquear el receptor Fc de la membrana de fagocitos y células B, lo que previene el rebote en el título de anticuerpos antiA/B (47). Sin embargo, se ha de tener en cuenta, sobre todo en caso de que se administren dosis altas de IgIV, que estos productos comerciales de IgIV pueden contener en sí mismos isoaglutininas antiA y antiB que lleven a una hemólisis importante (48).

Hay evidencias de que el empleo profiláctico de IgIV en el trasplante ABO incompatible reduce el riesgo de rechazo agudo y mejora la supervivencia del injerto (49). Su empleo rutinario dentro de los esquemas de desensibilización no es universal y muchos grupos no la utilizan (30, 34) o la han abandonado con buenos resultados (50).

5.3. TRASPLANTE CRUZADO

La alternativa a la desensibilización en una pareja incompatible es el trasplante cruzado. Mediante este método dos parejas de donantes, incompatibles con sus propios receptores, pero compatibles con el receptor de la otra pareja, entran en un programa de intercambio de riñones. De esta manera, si la desensibilización trataba de eliminar la barrera de la incompatibilidad, el trasplante cruzado directamente la evita.

Empezó de la manera más simple, con dos parejas haciendo un intercambio recíproco y simultáneo (**Figura 6**). En este escenario, el donante 1 (D1), de grupo sanguíneo A, que tiene un receptor (R1) de grupo B, con el que es incompatible, dona su riñón al receptor 2 (R2), de grupo sanguíneo A, cuyo donante (D2) es de grupo B y vice versa. Esto mismo se puede hacer con varias parejas simultáneamente, lo cual conlleva una complejidad logística mayor, puesto que 3 parejas implica la necesidad de 6 quirófanos.

Kidney paired donation

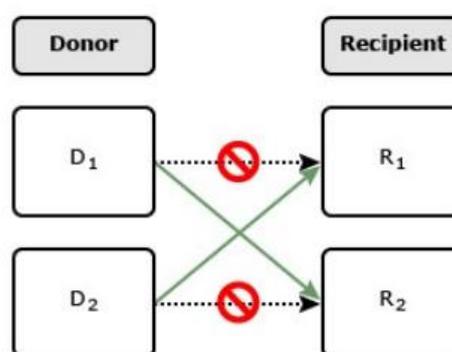


Figura 6. Trasplante cruzado convencional (51).

Los métodos de trasplante cruzado han ido evolucionando en complejidad. Los trasplantes dominó son aquellos que se inician a partir de un donante no directo o donante altruista que quiere donar un órgano a quien más lo necesita, es decir, a una persona que está en lista de espera de trasplante. El donante altruista conseguirá que se acabe trasplantando a esta persona, pero en medio se intercambiarán parejas que son incompatibles entre sí (51).

Si el último donante de la cadena se espera un tiempo a que aparezca otro receptor compatible antes de donar a quien está en lista de espera, pasa a convertirse en un “donante puente”. En este caso, al no realizarse toda la cadena de trasplantes de manera simultánea, existe el riesgo de que este último, teniendo a su receptor original ya trasplantado, se eche atrás. Sin embargo, esto es algo inusual y que cuando sucede suele ser por razones logísticas o médicas más que por mala intención (52).

En la **Figura 7** está representado un trasplante dominó que cuenta con un donante puente para continuar con la cadena.

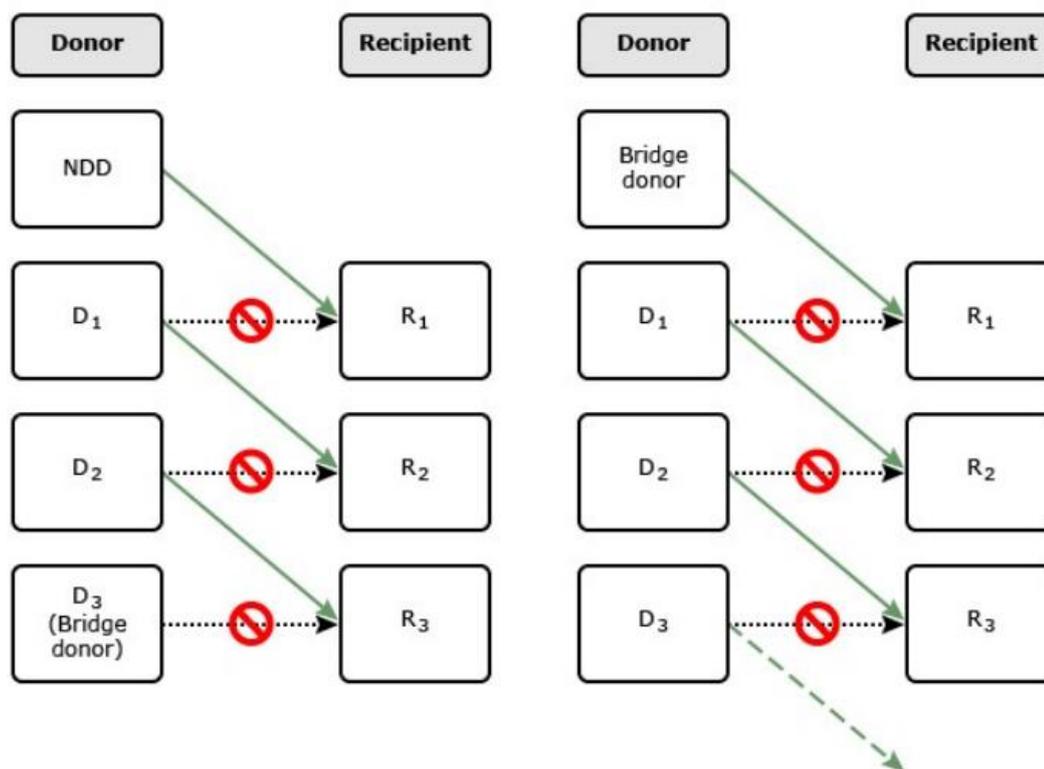


Figura 7. Un donante altruista (NDD) dona a un receptor de una pareja incompatible (R1). En lugar de acabar la cadena en un receptor de la lista de espera de donante, el último donante (D3) hace de donante puente, extendiendo la cadena (51).

Cabe señalar que parejas que son compatibles también pueden participar en un programa de intercambio, ya sea por razones altruistas o por razones médicas como optar por un órgano de donante más joven, de tamaño más apropiado o incluso inmunológicamente más conveniente. Un ejemplo sería un tío de 60 años que, en lugar de donar directamente su riñón a su sobrino de 20 años, lo hace a través del programa de trasplante cruzado, de tal manera que el sobrino recibe un órgano de un donante de 30 años, beneficiándose de un órgano más joven, y un receptor de 65 años se acaba beneficiando de un órgano compatible. Se estima que hasta un 10% de las parejas compatibles podrían beneficiar a otras participando en estos programas (53).

5.4. RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE LA DESENSIBILIZACIÓN

5.4.1. Estudios individuales

La mayor parte de los estudios pequeños que se mencionan a continuación no han demostrado diferencias significativas entre el trasplante ABO incompatible (ABOi) y el trasplante ABO compatible (ABOc) en cuanto a supervivencia del injerto y supervivencia del paciente. Más bien, señalan que el trasplante ABO incompatible es seguro y exitoso, además de una buena opción para reducir la escasez de órganos.

Como se indica a continuación, algunos de estos estudios, a la hora de reflejar el parámetro “supervivencia del injerto” lo hacen por muerte censurada (supervivencia del injerto por muerte censurada), por considerar que el fallecimiento no está relacionado con la enfermedad, y otros deciden no hacerlo así (supervivencia del injerto sin censurar por muerte):

1. Primer estudio: Zschiedrich et al. (54). Estudio observacional unicéntrico que analiza 100 trasplantes ABO incompatibles y 248 trasplantes ABO compatibles entre abril de 2004 y octubre de 2014. Los índices de supervivencia fueron excelentes para el trasplante ABO incompatible:

- Supervivencia del injerto (por muerte censurada)
 - ABOi (98%, 97%, 97%, y 94% a los 1, 3, 5 y 10 años)
 - ABOc (96%, 94%, 94%, y 88% a los 1, 3, 5 y 10 años)
- Supervivencia del paciente
 - ABOi (99%, 99%, 99% y 99% a los 1, 3, 5 y 10 años)
 - ABOc (98%, 94%, 91% y 80% a los 1, 3, 5 y 10 años)

2. Segundo estudio: Shin et al. (55). Estudio unicéntrico de individuos sometidos a trasplante de riñón entre febrero de 2009 a enero de 2012. Un total de 469 pacientes, con un periodo de seguimiento medio de 45 meses. 73 pacientes ABOi comparados con 396 pacientes ABOc. Tanto la supervivencia del paciente como la supervivencia del injerto entre ambos grupos eran similares:

- Supervivencia del injerto (por muerte censurada)
 - ABOi (98.6% y 98.6% a los 1 y 3 años)
 - ABOc (99.7% y 98.7% a los 1 y 3 años)
- Supervivencia del paciente
 - ABOi (97.3% y 95.9% a los 1 y 3 años)

- ABOc (99% y 98.5% a los 1 y 3 años)

3. Tercer estudio: Genberg et al. (56). Estudio unicéntrico que compara 15 trasplantes ABOi con 27 trasplantes ABOc. Concluye, tras un tiempo medio de seguimiento de 3 años, que no hay diferencias significativas en cuanto a supervivencia ni del paciente ni del injerto:

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte)
 - ABOi: 87%
 - ABOc: 90%
- Supervivencia del paciente
 - ABOi: 100%
 - ABOc: 97%

4. Cuarto estudio: Tydén et al. (57). En este estudio realizado en 3 centros comparan a 60 pacientes ABOi frente a 274 pacientes ABOc en el periodo entre 2002 y 2006. De nuevo, demuestran que mediante desensibilización se pueden conseguir resultados excelentes en el trasplante ABO incompatible:

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte)
 - ABOi: 97%
 - ABOc: 95%
- Supervivencia del paciente
 - ABOi: 98%
 - ABOc: 98%

5. Quinto estudio: Genberg et al. (35). Este estudio no hace ninguna comparación entre diferentes grupos. Se limita a describir los buenos resultados obtenidos con un grupo de 43 trasplantes ABO incompatibles, que tras un seguimiento medio de 4,5 años fueron los siguientes:

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte): 93% a los 4 años y medio
- Supervivencia del paciente: 91% a los 4 años y medio

6. Sexto estudio: Takahashi K et al. (32). Estudio multicéntrico que recoge datos de un total de 55 centros, entre enero 1989 y diciembre de 2001. Se comparan 441 receptores

de trasplante ABOi con un grupo control de 1055 receptores ABOc que recibieron órganos de donante vivo entre 1989 y 1995.

Contrariamente a lo que pensaban en un primer momento, este estudio arroja unos resultados de supervivencias, sobre todo a largo plazo, muy similares entre ambos grupos (**Figura 8**):

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte)
 - ABOi (84%, 80%, 71%, 65% y 59% a los 1, 3, 5, 7 y 9 años)
 - Grupo control ABOc (96%, 90%, 81%, 71% y 57% a los 1, 3, 5 y 9 años)
- Supervivencia del paciente
 - ABOi (93%, 89%, 86%, 85% y 84% a los 1, 3, 5, 7 y 9 años)
 - Grupo control (98%, 97%, 94%, 92% y 88% a los 1, 3, 5, 7 y 9 años)

ABO-Incompatible Kidney Transplantation in Japan

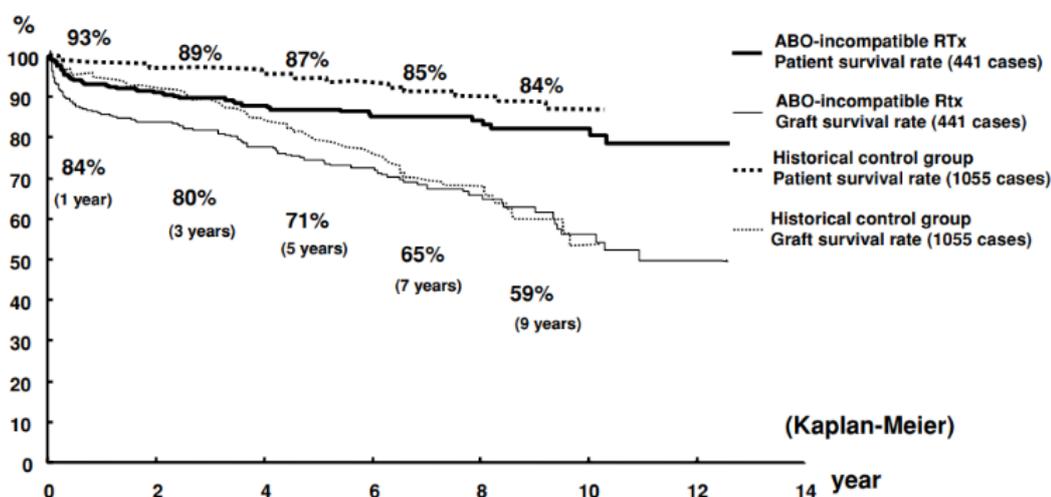


Figura 8. Índices de supervivencia del injerto y de supervivencia del paciente para el trasplante ABO incompatible y para el grupo control compatible (32).

7. Séptimo estudio: Okumi et al. (58). Este estudio unicéntrico recoge 477 pacientes que se sometieron a trasplante en el centro entre 2005 y 2013, 144 ABOi y 333 ABOc. La supervivencia del injerto fue prácticamente la misma entre ambos grupos:

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte).
 - ABOi: 86.9% a los 9 años
 - ABOc: 92.0% a los 9 años
- Supervivencia del paciente
 - ABOi: 97.2% a los 9 años
 - ABOc: 96.7% a los 9 años

8. Octavo estudio: Okada M et al. (59). Estudio unicéntrico que analiza 670 sujetos sometidos a trasplante renal entre 2007 y 2014, de los cuales 412 eran ABO compatibles y 205 ABO incompatibles. Al contrario que todos los anteriores, este sí muestra diferencias significativas en cuanto a supervivencia del injerto sin muerte censurada: 92,8% en el grupo ABO incompatible frente a un 97.2% en el grupo ABO compatible a los 5 años ($p=0.0018$).

5.4.2. Grandes registros

Dejando a un lado los estudios individuales, a continuación analizamos los resultados de tres grandes registros, estudios con mayor tamaño muestral, dejando para el final los grandes metaanálisis de 2018 y 2019:

1. Estudio Cooperativo 2015: Opelz et al. (60). Estudio que recoge resultados de 101 centros diferentes. Se analizaron los resultados de 1420 trasplantes ABOi registrados en el Collaborative Transplant Study entre 2005 y 2012 y se compararon, por un lado, con un control pareado de receptores ABOc y, por otro lado, con todos los trasplantes ABOc realizados en esos centros durante el tiempo de estudio. No hubo diferencias significativas de supervivencia entre los distintos grupos:

- Supervivencia del injerto (por muerte censurada)
 - ABOi: 89.9% a los 3 años
 - Cohorte pareada ABOc: 90.1% a los 3 años
 - Grupo control grande ABOc: 89.7% a los 3 años
- Supervivencia del paciente
 - ABOi: 95.6% a los 3 años
 - Cohorte pareada ABOc: 96.3% a los 3 años
 - Grupo control grande ABOc: 96.1% a los 3 años

2. Registro Coreano 2017: Ko et al. (61). Estudio que se realizó a nivel nacional, que comparaba 247 trasplantes ABO incompatibles con 1486 ABO compatibles, todos ellos recopilados entre 2009 y 2012. Tampoco encontró diferencias significativas ni en cuanto a supervivencia del injerto (por muerte censurada) ni en cuanto a supervivencia del paciente.

3. Registro USA 2020: Massie et al. (62). Este registro, con datos obtenidos del SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients), es el único que compara al trasplante ABO incompatible con su alternativa real: esperar a la llegada de un trasplante ABO compatible, ya sea de donante vivo (a partir de un programa de trasplante cruzado) o de donante fallecido. Ningún estudio de los mencionados hasta el momento ha hecho esto. Además, la comparación la realiza con controles pareados.

El registro tuvo en cuenta 808 receptores de donante vivo ABOi y 2.423 controles pareados de entre los 245.158 adultos que se encontraban registrados en lista de espera de un órgano ABOc, desde 2002 a 2017.

Comparados con los controles, los receptores de trasplante ABOi presentaron un mayor riesgo de mortalidad durante los 30 primeros días posteriores al trasplante (99% vs 99.6%) pero un riesgo de mortalidad menor a partir de los 180 días posteriores al trasplante. Aquellos pacientes que recibieron un órgano ABOi tuvieron una supervivencia acumulada mayor a los 5 y 10 años (90 y 75.4% respectivamente) frente a aquellos que permanecieron en lista de espera o recibieron un trasplante ABOc (81.9% y 68.4%, respectivamente)

El estudio concluye que, aquellos candidatos a trasplante que reciben un órgano ABOi de donante vivo y sobreviven a los primeros 180 días de trasplante, experimentan un beneficio en la supervivencia a largo plazo en comparación con aquellos que permanecen en lista de espera.

5.4.3. Metaanálisis

Por último, en cuanto a metaanálisis se refiere, los dos más recientes hasta la fecha son de 2018 y 2019. Ambos incluyen estudios publicados hasta 2017. Como se menciona a continuación, el metaanálisis de 2018 fue mucho más restrictivo en cuanto a los estudios elegidos y gracias a ello obtiene una heterogeneidad estadística muy baja, siendo del 0% para los parámetros de supervivencia del paciente y supervivencia del

injerto. Sin embargo, el metaanálisis de 2019 cuenta con muchos más pacientes por tener criterios menos restrictivos a la hora de incluir estudios, teniendo en algunos parámetros una heterogeneidad estadística por encima del 60%.

Ambos metaanálisis tenían como principal objetivo la comparación de los resultados de supervivencias del injerto y del paciente entre los grupos ABO compatible y ABO incompatible.

Las estadísticas de los dos meta - análisis claramente señalan que se han conseguido alcanzar grandes resultados en el trasplante ABOi en los últimos años, aunque no lleguen a los resultados del trasplante ABOc, habiendo que ser especialmente precabidos en el periodo inmediatamente posterior al trasplante.

1. Metaanálisis 2018 (63):

Recoge datos de 26 estudios unicéntricos de cohortes, comparando un total de 1.346 trasplantes ABO incompatibles tratados con rituximab y 4.943 trasplantes control ABO compatibles. Los controles ABOc eran siempre trasplantes consecutivos del mismo centro o pareados mediante los criterios de pareamiento que sigue la escala de Newcastle – Ottawa.

Al no haber un protocolo estándar universal entre qué terapia de aféresis utilizar, se hizo una distinción entre aquellos tratados mediante inmunoadsorción y aquellos tratados mediante plasmaféresis. Hallaron los siguientes resultados:

- Supervivencia del injerto (sin censurar por muerte): Los 26 estudios aportaban datos de supervivencia como mínimo al año. Ninguno de ellos por separado demostró diferencias significativas entre los grupos. Al poner todos los datos en conjunto sí se observó una peor supervivencia del grupo ABO incompatible frente al grupo control en el primer año: 96% vs 98% ($p=0.002$). A partir del año de supervivencia, los resultados de supervivencia resultaron comparables, siendo ambos del 97%.
- Supervivencia de los pacientes: durante el primer año también fue menor en el grupo ABOi frente al grupo ABOc (98% vs 99%; $p=0.03$). En aquellos pacientes ABO incompatibles, el 49% de las muertes fueron de origen infeccioso, frente a solo el 13% en el grupo ABO compatible ($p=0.02$).

2. Metaanálisis de 2019 (46):

Este metaanálisis incluye un total de 40 estudios observacionales de USA, Europa, Asia y Australia que comparan resultados, tanto del injerto como del paciente, entre 7.098 receptores de trasplantes ABO incompatibles y 57.965 receptores de trasplantes ABO compatibles.

Como hemos comentado, en comparación con el metaanálisis de 2018 este cuenta con más cantidad de estudios y de pacientes por el hecho de haber sido menos restrictivos en la selección. Un ejemplo de esto es, como dentro del grupo ABO incompatible, están incluidos pacientes desensibilizados mediante esplenectomía, a pesar de que a día de hoy la esplenectomía haya quedado relegada por tener peores resultados.

Obtuvieron los siguientes resultados en cuanto a pérdida del injerto y mortalidad del paciente:

- Pérdida del injerto (por muerte censurada): El grupo ABO incompatible resultó tener un mayor riesgo de pérdida del injerto en el primer (OR 2.52, 95% IC 1.80–3.54) y tercer año (OR 1.59 95% IC 1.15–2.18). A partir de los 5 años el riesgo de pérdida del injerto era equivalente entre ambos grupos.
- Mortalidad del paciente: Mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en el primer (OR 2.17, 95% IC 1.63-2.90), tercer (OR 1.89, 95% IC 1.46-2.45) y quinto año (OR 1.47, 95% IC 1.08-2.00) posteriores al trasplante, pero no pasados ocho o más años del mismo.

Este metaanálisis de 2019, hace un subanálisis, dentro del grupo ABO incompatible, donde separa a los tratados mediante rituximab de los no tratados mediante rituximab (tratados mediante esplenectomía) y los compara por separado frente al grupo control de pacientes con trasplante ABO compatible.

En cuanto a mortalidad del paciente, ambos subgrupos presentaron peores resultados durante el primer y tercer año en comparación con el trasplante ABO compatible. Al quinto año de trasplante, el grupo tratado mediante rituximab no tuvo diferencias de mortalidad significativas frente al grupo control ABO compatible, mientras que sí las tuvo el grupo no tratado con rituximab:

- Mortalidad al primer año

- Con rituximab: OR 1.97 [IC 95% 1.14-4.42]; p=0.02
- Sin rituximab: OR 2.70 [IC 95% 1.74-4.18]; p=0.23
- Mortalidad al tercer año
 - Con rituximab: OR 1.77 [1.20-2.60]; p= 0.33
 - Sin rituximab: OR 2.37 [1.04-5.42]; p=0.11
- Mortalidad al quinto año:
 - Con rituximab: OR 0.68 [0.34-1.36]; p=0.28
 - Sin rituximab: OR 1.86 [1.47-2.24]; p<0.001

En cuanto a supervivencia del injerto, el subgrupo tratado con rituximab mostró resultados de supervivencia comparables a los del grupo ABO compatible desde del primer año de trasplante. No fue así con el subgrupo cuya terapia de desensibilización no incluía el rituximab, que presentaba peores resultados tanto en el primer como en el tercer año.

De este subanálisis se puede obtener como conclusión algo ya visto anteriormente en el metaanálisis de 2016 (45): que la esplenectomía es peor opción dentro del protocolo de desensibilización frente al rituximab, fármaco que aporta mejores resultados. Por esta razón hace años que la esplenectomía ha quedado relegada.

El metaanálisis de 2019 termina con una interpretación en la que dice que, a pesar de los buenos resultados del trasplante ABOi, estos no son tan buenos como los del trasplante ABOc, y que por tanto podría ser una buena opción tratar de potenciar la alternativa del trasplante cruzado. Sin embargo, hay una serie de motivos por los cuales es complicado sacar conclusiones de este metaanálisis:

En primer lugar, su heterogeneidad estadística. A la hora de interpretar los resultados de supervivencia del injerto, hay incluidos estudios con heterogeneidades superiores al 60% entre ellos. Sin embargo, los estándares metodológicos dicen que a partir del 45 – 50% de heterogeneidad se debe tener extrema cautela a la hora de analizar los resultados.

En segundo lugar, por usar como medida de asociación Odds Ratio (OR) en lugar de Hazard Ratio (HR). En un evento tiempo dependiente como es la mortalidad no es lo más óptimo metodológicamente, lo que a su vez impide una correcta interpretación y, por ende, una buena conclusión global del estudio.

En tercer lugar, por incluir datos de artículos de revisión y registros que contenían datos de pacientes ya citados a partir de estudios individuales. Un ejemplo de esto son los pacientes que recibieron un trasplante ABO incompatible en la Universidad de Friburgo, Alemania, entre 2004 y 2006, los cuales se contabilizaron un total de 4 veces, estando citados en el análisis inicial, en un análisis posterior más extenso, en un análisis de tres centros y en un artículo de revisión del Collaborative Transplant Study.

5.4.4. Resumen de resultados obtenidos mediante desensibilización

Aunque en la mayoría de estudios individuales no parecen encontrarse diferencias, o las que se observan no parecen significativas, los resultados de los metaanálisis sugieren diferencias pequeñas pero significativas en la supervivencia del injerto, al menos en el corto plazo, y quizá en supervivencia de los pacientes, de los receptores que reciben un riñón ABOi al compararlo con los que reciben uno ABOc.

Una potencial ventaja de la desensibilización en el largo plazo, en los casos en que donante y receptor ABOi sean consanguíneos, es aprovechar la similitud inmunológica (antígenos comunes del sistema HLA), por su ejemplo beneficioso en la supervivencia del injerto.

5.5. RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EL TRASPLANTE CRUZADO

Al analizar la literatura entorno a los resultados del injerto y del paciente en trasplantes realizados a través de programas de trasplante cruzado, estos resultan ser como mínimo comparables a los obtenidos tras un trasplante renal estándar de donante vivo. A continuación, se mencionan cuatro estudios distintos sobre trasplantes cruzados y sus resultados:

1. Estudio unicéntrico llevado a cabo en el Johns Hopkins Hospital entre junio de 2001 y noviembre de 2004 por Montgomery et al. (64):

Este estudio reportó un marcado éxito entre 22 pacientes que recibieron 10 trasplantes cruzados, incluyendo 3 intercambios triples. El seguimiento a los 13 meses mostro una tasa de supervivencia de los pacientes del 100%. 21 de los 22 pacientes tenían en el momento injertos funcionales (95,5%).

2. Programa Canadiense de Trasplante Cruzado – 2015: Cole et al. (65).

Este estudio se limita a describir el desarrollo del programa de trasplante cruzado en Canadá y resume su actividad desde noviembre de 2008 a diciembre de 2013. Analiza así un total de 240 trasplantes cruzados. En aquellos a los que se les pudo seguir durante un tiempo mínimo de 1 año, las tasas de supervivencia del paciente y del injerto fueron del 99% y del 96%, respectivamente.

3. American Journal of Transplantation – 2018: Flechner et al. (66).

Este estudio obtuvo información del NKR (National Kidney Registry), una red voluntaria de trasplante cruzado. Se analizaron 2.037 trasplantes cruzados consecutivos realizados entre febrero de 2008 y febrero de 2017 y se compararon con trasplantes de donante vivo no cruzados realizados en el mismo periodo de tiempo.

Las tasas de supervivencia del injerto fueron comparables entre ambos grupos pasados uno y tres años del momento del trasplante. Al quinto año sí hubo diferencias significativas a favor del trasplante cruzado ($p < 0.01$).

El estudio termina concluyendo que el trasplante cruzado va en aumento y es una buena oportunidad para optar a un trasplante compatible de donante vivo. Sin embargo, no quedan reflejados en los análisis la enorme complejidad logística que suponen este tipo de trasplantes, que necesitan de una gran adaptación por parte de pacientes, familias y centros de trasplante.

4. American Journal of Transplantation – 2022: Chipman et al. (67).

Este estudio compara a 154 receptores originalmente compatibles con su donante con 2.115 receptores de parejas incompatibles donante – receptor que entraron al programa de trasplante cruzado del NKR (National Kidney Registry).

Por un lado, los receptores de las parejas compatibles se beneficiaron de órganos más jóvenes que los que iban a recibir de su donante original (39 años vs 50 años), y de órganos de mayor calidad. A pesar de ello, no hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia del injerto (**Figura 9**) ni de mortalidad (**Figura 10**) entre ambos grupos, tras un seguimiento medio de tres años y medio.

Por otro lado, el programa de trasplante cruzado obtuvo grandes beneficios colectivos, ya que estas parejas compatibles hicieron posible la realización de 280 trasplantes

adicionales, muchos de ellos con receptores altamente sensibilizados que iban a estar mucho tiempo en lista de espera.

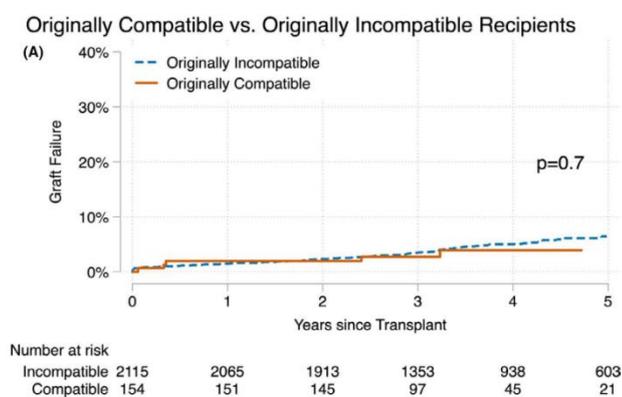


Figura 9. Resultados post – trasplante de pérdida del injerto al comparar receptores originalmente compatibles con sus donantes con receptores originalmente incompatibles con sus donantes (67).

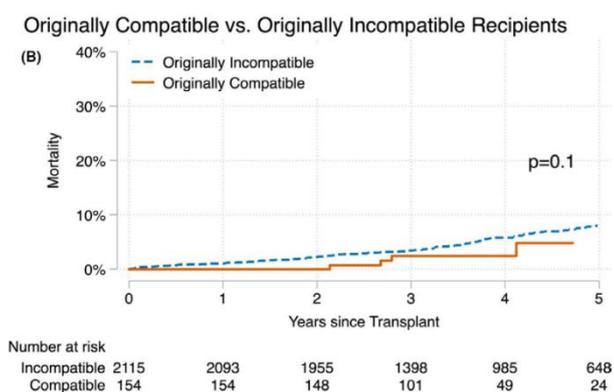


Figura 10. Resultados post – trasplante de mortalidad injerto al comparar receptores originalmente compatibles con sus donantes con receptores originalmente incompatibles con sus donantes (67).

5.5.1. Resumen de resultados obtenidos mediante trasplante cruzado

No parecen detectarse diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente en los receptores que reciben un riñón mediante trasplante cruzado al compararlo con los que reciben uno no cruzado.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que, al optar por el trasplante cruzado, lo más probable es que no exista ninguna similitud en los antígenos del sistema HLA de

donante y receptor al ser éstos no consanguíneos, y quizá el escaso tiempo de seguimiento de los estudios que analizan sus resultados puede ser insuficiente para comprobar el efecto a largo plazo de esa escasez de parecido inmunológico en la supervivencia del injerto.

5.6. ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS QUE AYUDAN A ELEGIR LA MEJOR OPCIÓN

Los estudios analizados muestran que los resultados obtenidos tanto en el caso de la desensibilización, como en el del trasplante cruzado, superan a los del trasplante renal de donante fallecido, por lo que no sería aconsejable elegir esta última opción si se detecta incompatibilidad entre donante y receptor.

A continuación, mencionaremos los principales factores que se han relacionado con la mayor o menor supervivencia del injerto y que podrían influir en la decisión de optar por una desensibilización o por un trasplante cruzado.

Sexo del donante

Injertos de donantes femeninos han demostrado tener mayores tasas de rechazo agudo y de pérdida temprana del injerto (68). Puoti et al. (69) mostraron que aquellos riñones de donantes de sexo femenino tienen peores supervivencias a los 5 años en comparación con riñones de donantes de sexo masculino. Por su parte, Zeier et al. (70) vieron un mayor beneficio en aquellos receptores de sexo femenino de órganos de donantes de sexo masculino en comparación con receptores masculinos de donantes femeninos. Estas observaciones se pueden explicar por varios factores, tales como un menor número de nefronas en riñones de mujer (71) y una mayor expresión de antígenos del sistema HLA que aumentan la inmunogenicidad (69).

Edad del donante

En un estudio de 50.322 pacientes receptores de órgano de donante fallecido, Keith et al. vieron que la edad del donante es uno de los 3 principales factores pre – trasplante que condicionan la supervivencia del paciente a largo plazo, junto con la edad del receptor y el diagnóstico de nefropatía diabética.

Al estratificar a los donantes por grupos de edad, la supervivencia del paciente a los 5 y a los 10 años comenzaba a descender en el grupo de donantes de 36 a 40 años. Yendo

más allá en el análisis, estratificando a los receptores en ≤ 40 años, 41 – 54 años y ≥ 55 años, en los tres estratos, donantes de mayor edad se asociaban con peores supervivencias a los 10 años del trasplante (72).

Oppenheimer et al. estudiaron a 3.365 receptores con un injerto funcionante al año del trasplante y observaron un incremento del riesgo de fallo del injerto a largo plazo y muerte del paciente cuanto mayor es la edad del donante, con incrementos significativos a partir de los 30 – 40 años de edad del donante (73).

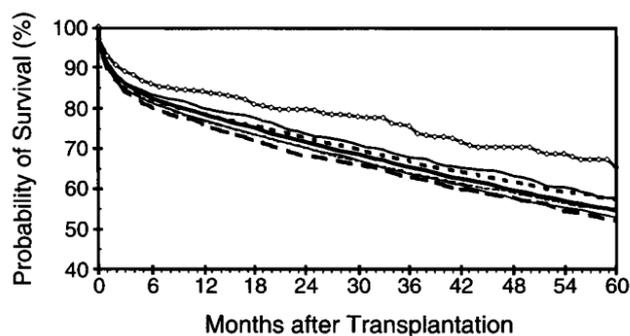
Laging et al. analizaron las consecuencias de la edad del donante usando datos de donantes vivos y fallecidos por separado, y observaron que, en ambos casos, el riesgo de fallo del injerto, tanto por muerte censurada como sin censurar por muerte, comenzaba a incrementarse de manera exponencial a partir de los 30 años de edad del donante (74).

Tamaño del riñón del donante

Riñones más grandes eran más proclives a alcanzar tasas de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.73 m² en menos cantidad de tiempo debido a tener tasas de filtrado mayores tanto previamente a la donación como en el momento inmediato a la nefrectomía (75).

Compatibilidad HLA

El parecido en antígenos HLA con el donante mejora la supervivencia a largo plazo, ya que es menor la posibilidad de generar una respuesta inmune con el tiempo (**Figura 11**) (76).



Mismatches	Graft Survival (%)			
	Cox		Kaplan-Meier	
	1 yr	5 yr	1 yr	5 yr
0	84.3	65.4	84.8	65.2
1	80.1	57.9	79.5	55.4
2	78.8	57.5	77.9	55.0
3	78.7	54.7	78.0	52.6
4	77.0	54.7	75.7	51.6
5	77.2	53.0	75.7	49.7
6	76.1	52.3	74.1	47.7
All	77.9	55.0	76.8	52.1

Figure 1. Survival of First Cadaveric Renal Transplants in Patients with End-Stage Renal Disease, According to the Number of HLA-A, B, and DR Mismatches, 1984–1990.

Figura 11. Supervivencia del trasplante renal según el número de discordancias en el sistema HLA (76).

En este sentido hay que señalar que, al optar por el trasplante cruzado, lo más probable es que no exista ninguna similitud en los antígenos del sistema HLA de donante y receptor, al ser éstos no consanguíneos, mientras que si se opta por la desensibilización, en los casos en que donante y receptor son consanguíneos se aprovecha el parecido inmunológico entre ambos. Como se puede ver en la **Figura 12**, en el Registro Español de Donantes Vivos más de un 50 % de las parejas donante-receptor son consanguíneos (77).

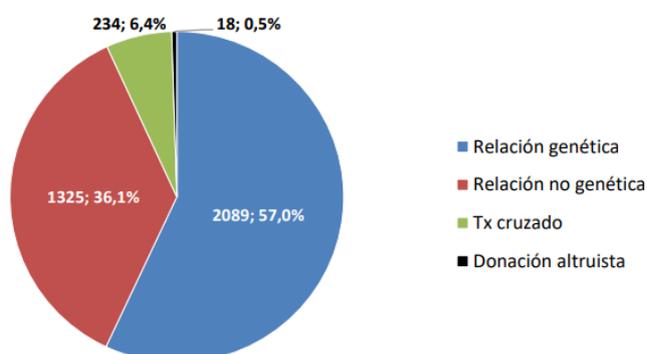


Figura 12. Relación donante vivo-receptor (N=3666). España 2010-2020 (77).

Grupo sanguíneo

Otro punto importante a la hora de elegir entre desensibilización o entrar a un programa de trasplante cruzado es el grupo sanguíneo, pues no todos tienen las mismas opciones de conseguir un cruce.

La probabilidad de conseguir un cruce al primer intento está próxima al 50 %, pero no supera el 25 % si el receptor es de grupo sanguíneo O, porque la proporción de donantes inscritos en los programas de trasplante renal cruzado es mucho menor que la de otros grupos sanguíneos, ya que estos últimos pueden estar intentando un trasplante cruzado por incompatibilidad de grupo sanguíneo o por incompatibilidad HLA con sus receptores, pero los donantes de grupo sanguíneo O siempre son compatibles de grupo sanguíneo con sus receptores (78).

6. CONCLUSIONES

1. El trasplante renal de donante vivo ABO incompatible es una buena opción, con buenos resultados. Si bien estos no son tan buenos como los obtenidos a partir de un órgano de donante vivo compatible y directo, sí son mejores a la alternativa de permanecer en lista de espera de un órgano compatible.
2. No hay un único protocolo estándar de desensibilización. Utilizándose en la mayoría de los centros una combinación de plasmaféresis o inmunoadsorción para la extracción de anticuerpos, rituximab para la depleción de la celularidad B e inmunoglobulina intravenosa como inmunomodulador.
3. Los programas de trasplante cruzado han ido evolucionando en complejidad, habiendo a día de hoy distintas opciones: un entrecruzamiento simple entre dos parejas, el trasplante dominó, cadenas con donantes puente e incluso parejas originalmente compatibles entre sí.
4. Los resultados mediante desensibilización del receptor, en el corto plazo, son ligeramente menores a los del trasplante entre donante y receptor compatibles, no así en el largo plazo.
5. Los resultados del trasplante renal cruzado, en el corto plazo, son equiparables al trasplante de donante vivo estándar. Sin embargo, hacen falta estudios a largo plazo que evalúen el efecto que ocasiona la pérdida de consanguinidad entre donante y receptor.
6. A la hora de decantarnos entre desensibilización o trasplante cruzado se han de considerar aspectos tales como: la edad y sexo del donante, el tamaño del riñón, la compatibilidad HLA y el grupo sanguíneo de ambos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
2. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165: 3-15.
3. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, Del Pino MD, Guallar-Castillón P, de Álvaro F, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018;38(6):606-615. English, Spanish.
4. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, Nee R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107
5. Stel VS, Kramar R, Leivestad T, Hoitsma AJ, Metcalfe W, Smits JM, Ravani P, Jager KJ. Time trend in access to the waiting list and renal transplantation: a comparison of four European countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3621-31.
6. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1662-8.
7. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, Gill J. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(2):427-32.
8. Sociedad Española de Nefrología (SEN) [Internet]. Registro de Diálisis y Trasplante Renal. Informe 2021- [consulta, 17/02/2023]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=home&lang=ES>

9. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-7.
10. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1358-64.
11. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Alvarez-Ude F, Díaz-Corte C, Naves M, Navascúes RA, Ureña A, Alvarez-Grande J. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant.* 2000;14(3):199-207.
12. Voelker R. Cost of Transplant vs Dialysis. *JAMA.* 1999;281(24):2277.
13. International Data on Organ Donation and Transplantation Activity and Waiting List - 2021. *Newsletter Transplant* [Internet]. 2022 [consulta 04/01/2023]; 27(1):46 – 64. Página web de la Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/>.
14. Domínguez-Gil B, Pascual J. El trasplante renal de donante vivo en España: una gran oportunidad. *Nefrología.* 2008; 28(1):143-7
15. OPTN: Organ procurement and transplantation network - OPTN [Internet]. Hrsa.gov. [consulta 04/01/2023]. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>
16. Collaborative Transplant Study (CTS) website [Internet]. [consulta 04/01/2023]. Disponible en: <https://www.ctstransplant.org/>
17. Guirado L, Vela E, Cleries M, Diaz JM, Facundo C, Garcia-Maset R. Why renal transplant from living donors gives better results than cadaver renal transplant?. *Nefrologia* 2008; 28: 159-167
18. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):334-42.
19. Guirado L. El donante incompatible en trasplante renal de donante vivo. *Nefrologia.* 2010;30 Suppl 2:94-9.

20. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the Untransplantable. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):114-123.
21. Kuppachi S, Axelrod DA. Desensitization strategies: is it worth it? *Transpl Int.* 2020;33(3):251-259.
22. Revised edition. A guideline developer's handbook [Internet]. *Sign.ac.uk.* [consulta 27/10/2022]. Disponible en: https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf
23. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4549-52.
24. Starzl TE, Tzakis A, Makowka L, Banner B, Demetrius A, Ramsey G, Duquesnoy R, Griffin M. The definition of ABO factors in transplantation: relation to other humoral antibody states. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4492-7
25. Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, King KE, Shirey RS, Maley WR, Melancon JK, Cooper M, Kozlowski T, Montgomery RA. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2570-5
26. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, Kraus ES, Cooper M, Simpkins CE, Singer AL, Stewart ZA, Melancon JK, Ratner L, Zachary AA, Haas M. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation.* 2009;87(8):1246-55.
27. Barnett AN, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int.* 2014;27(2):187-96.
28. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, King KE. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1247-53.
29. Koshino K, Okamoto M, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Matsuyama M, Ushigome H, Okajima H, Yoshimura N. The excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation with high titer ($> \times 2048$) using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy: two case reports. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2379-82.

30. Morath C, Becker LE, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J, Kihm LP, Schemmer P, Macher-Goeppinger S, Wahrmann M, Böhmig GA, Opelz G, Süsal C, Zeier M, Schwenger V. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation*. 2012;93(8):827-34.
31. Masterson R, Hughes P, Walker RG, Hogan C, Haeusler M, Robertson AR, Millar R, Suh N, Cohney SJ. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2807-13.
32. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryō Y; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1089-96.
33. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, Stegall MD. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant*. 2003;3(8):952-60.
34. Rydberg L, Skogsberg U, Mölne J. ABO antigen expression in graft tissue: is titration against donor erythrocytes relevant? *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S10-2.
35. 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(7):2394-2400
36. Schwenger V, Morath C. Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2407-13.
37. Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, Kido R, Shibagaki Y, Ishikawa A, Enomoto Y, Fujita T, Noiri E, Nangaku M. The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(2):254-8.

38. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9(5):391-5.
39. Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, Tufveson G, Nilsson T, Larsson E, Wadström J. Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2012;93(1):87-92.
40. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, Tuttle-Newhall JE, Dharnidharka VR, Brennan DC, Segev DL. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation.* 2014;98(1):54-65.
41. Toki D, Ishida H, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, Iida S, Horita S, Furusawa M, Ishizuka T, Yamaguchi Y, Tanabe K. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(3):567-77.
42. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2013;27(1):1-8.
43. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant.* 2005;5(1):145-8.
44. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:234.
45. Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2016;100(4):933-42.
46. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10185):2059-2072.

47. Ephrem A, Misra N, Hassan G, Dasgupta S, Delignat S, Duong Van Huyen JP, Chamat S, Prost F, Lacroix-Desmazes S, Kavary SV, Kazatchkine MD. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Med*. 2005;5(4):135-40.
48. Staley EM, Carruba SS, Manning M, Pham HP, Williams LA 3rd, Marques MB, Locke JE, Lorenz RG. Anti-Blood Group Antibodies in Intravenous Immunoglobulin May Complicate Interpretation of Antibody Titers in ABO-Incompatible Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2483-6.
49. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P, Peltekian K, Ross H, Waddell TK, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev*. 2010;24 Suppl 1:S7-S27.
50. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen B, Seidl M, Emmerich F, Pisarski P, Huber TB. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(4):387-97.
51. Veale JL, Danovitch G, Nassiri N. Kidney transplantation in adults: Kidney paired donation [Internet]. En: Brennan DC, Legendre C, editors. UpToDate. Waltham, UpToDate; 2022 [Consultado el 19/112022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-kidney-paired-donation>.
52. Cowan N, Gritsch HA, Nassiri N, et al. Broken Chains and Reneging: A Review of 1748 Kidney Paired Donation Transplants. *Am J Transplant* 2017; 17:2451.
53. Gentry SE, Segev DL, Simmerling M, Montgomery RA. Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *Am J Transplant*. 2007;7(10):2361-70.
54. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2016;31(4):663-671.

55. Shin E, Kwon SW, Yang WS, Baeck C, Yu H, Cho H, et al. Long-term Outcomes of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Comparative Analysis. *Transplantation proceedings* 2015;47(6):1720-1726.
56. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tydén G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S44-7.
57. Tydén, 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 Transplantations. *Transplantation* 2007;83(9):1153-1155.
58. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*. 2016;16(3):886-96.
59. Okada M, Watarai Y, Iwasaki K, Murotani K, Futamura K, Yamamoto T, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, Narumi S, Takeda A, Morozumi K, Uchida K, Kobayashi T. Favorable results in ABO-incompatible renal transplantation without B cell-targeted therapy: Advantages and disadvantages of rituximab pretreatment. *Clin Transplant*. 2017;31(10).
60. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation*. 2015;99(2):400-4.
61. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int*. 2017;30(12):1215-1225.
62. Massie AB, Orandi BJ, Waldram MM, Luo X, Nguyen AQ, Montgomery RA, Lentine KL, Segev DL. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):616-623.
63. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1234-1243.

64. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Houp J, Cooper M, Kavoussi L, Jarrett T, Burdick J, Maley WR, Melancon JK, Kozlowski T, Simpkins CE, Phillips M, Desai A, Collins V, Reeb B, Kraus E, Rabb H, Leffell MS, Warren DS. Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA*. 2005;294(13):1655-63.
65. Cole EH, Nickerson P, Campbell P, Yetzer K, Lahaie N, Zaltzman J, Gill JS. The Canadian kidney paired donation program: a national program to increase living donor transplantation. *Transplantation*. 2015;99(5):985-90.
66. Flechner SM, Thomas AG, Ronin M, Veale JL, Leeser DB, Kapur S, Peipert JD, Segev DL, Henderson ML, Shaffer AA, Cooper M, Hil G, Waterman AD. The first 9 years of kidney paired donation through the National Kidney Registry: Characteristics of donors and recipients compared with National Live Donor Transplant Registries. *Am J Transplant*. 2018;18(11):2730-2738.
67. Chipman V, Cooper M, Thomas AG, Ronin M, Lee B, Flechner S, Leeser D, Segev DL, Mandelbrot DA, Lunow-Luke T, Syed S, Hil G, Freise CE, Waterman AD, Roll GR. Motivations and outcomes of compatible living donor-recipient pairs in paired exchange. *Am J Transplant*. 2022;22(1):266-273.
68. Tan JC, Kim JP, Chertow GM, Grumet FC, Desai M. Donor-recipient sex mismatch in kidney transplantation. *Gend Med*. 2012;9(5):335-347.e2.
69. Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ*. 2016;7:35.
70. Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2570-6.
71. Kolonko A, Chudek J, Wiecek A. Nephron underdosing as a risk factor for impaired early kidney graft function and increased graft loss during the long-term follow-up period. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1639-43.
72. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):1086-91.

73. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii11-5.
74. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Ijzermans JN, Weimar W, Roodnat JJ. The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(11):1150-7.
75. Narasimhamurthy M, Smith LM, Machan JT, Reinert SE, Gohh RY, Dworkin LD, Merhi B, Patel N, Beland MD, Hu SL. Does size matter? Kidney transplant donor size determines kidney function among living donors. *Clin Kidney J*. 2017;10(1):116-123.
76. Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG, Liska D, Wolfe RA, Port FK, Gaylin DS, Garcia JR, Agodoa LY, Krakauer H. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med*. 1994;331(12):765-70.
77. Organización Nacional de Trasplantes (ONT) [Internet]. España: ONT; 2010 - 2020 [consulta, 17/2/2023]. Informe donante renal vivo. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONANTE%20VIVO%20FINAL.pdf>
78. Segev DL, Gentry SE, Melancon JK, Montgomery RA. Characterization of waiting times in a simulation of kidney paired donation. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2448-55.