

TRASPLANTE RENAL DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE EN UN CENTRO DE CÓRDOBA, ARGENTINA

PAMELA BORGOGNO^{1,3}, PEHUÉN FERNÁNDEZ^{1,3,4}, WALTER DOUTHAT^{1,3,4},
JAVIER DE ARTEAGA^{1,3,4}, JUAN CARLOS DAMONTE²,
VIRGINIA GIACOMI² JORGE DE LA FUENTE^{1,3,4}, CARLOS CHIURCHIU^{1,3,4}

¹Servicio de Nefrología, ²Servicio de Hematología y Criobiología,
Hospital Privado Universitario de Córdoba,

³Universidad Católica de Córdoba, ⁴Instituto Universitario de
Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Argentina

Resumen El trasplante renal con donante vivo (DV) ABO incompatible (ABOi) permite aumentar el número de donantes y reducir el tiempo en lista de espera. Los objetivos de este estudio fueron: comparar la supervivencia del injerto, del paciente, los factores de riesgo de rechazo y las complicaciones durante el primer año post-trasplante en los pacientes que recibieron un trasplante DV ABOi entre 2014 y 2019 en nuestra institución, emparejados según sexo, edad y riesgo inmunológico con un grupo control de trasplantados DV ABO compatibles (ABOc) en el mismo periodo. Se incluyeron 13 pacientes en cada grupo. No se hallaron diferencias significativas entre los ABOi vs ABOc en la incidencia de retardo de la función del injerto (n = 0 vs. 1), sangrado (0 vs. 0), infecciones (13 vs. 13), rechazo celular (1 vs. 3) y rechazo humoral (4 vs. 3) en el primer año post-trasplante. La tasa de rechazo en los pacientes ABOi no parece tener relación con la incompatibilidad sanguínea, ni se hallaron otros factores de riesgo asociados a rechazo. La supervivencia global de los pacientes fue del 100% en ambos grupos, y la del injerto fue del 92.3% en ABOi y 100% en ABOc (p = 1). El trasplante renal ABOi es una adecuada opción factible en nuestro medio para quienes que no cuentan con donantes compatibles.

Palabras clave: trasplante renal, incompatibilidad ABO, supervivencia injerto, supervivencia paciente, rechazo del injerto

Abstract *ABO incompatible living donor kidney transplantation in a center in Córdoba, Argentina.* The ABO incompatible (ABOi) living donor (LD) kidney transplant allows increasing the number of donors and reducing the time on the waiting list. The objectives of this study were to compare graft survival, patient survival, rejection risk factors and complications during the first year post-transplantation in patients who received an ABOi LD kidney transplant between 2014 and 2019 in our institution, matched according to sex, age and immunological risk with a control group of ABO compatible (ABOc) LD kidney transplants in the same period. Thirteen patients were included in each group. No significant differences were found between ABOi and ABOc in the incidence of delayed graft function (n = 0 vs. 1), bleeding (0 vs. 0), infections (13 vs. 13), cellular rejection (1 vs. 3) and humoral rejection (4 vs. 3) in the first year after transplantation. The rejection rate in ABOi do not seem to be related to blood incompatibility. No risk factors associated with rejection were found. Overall survival of patients was 100% in both groups, and graft survival was 92.3% in ABOi and 100% in ABOc (p = 1). ABOi kidney transplantation is an adequate feasible option in our environment for those who do not have compatible donors.

Key words: kidney transplantation, ABO incompatible, graft survival, patient survival, graft rejection

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El trasplante renal ABO incompatible permite disminuir los tiempos en lista de espera para pacientes que no cuentan con un donante compatible. El advenimiento de nuevas técnicas de desensibilización e inmunosupresión ha mejorado los resultados de este tipo de trasplante en los últimos años en el mundo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En nuestro estudio los resultados durante el primer año post-trasplante fueron comparables entre los pacientes que recibieron un trasplante ABO incompatible y aquellos trasplantados con similares características, pero con donantes ABO compatibles.
- El trasplante renal ABO incompatible es una adecuada opción, factible en nuestro medio, para pacientes que no cuentan con donantes compatibles.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal¹. Un trasplante renal exitoso mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de mortalidad para la mayoría de los pacientes en comparación con la diálisis de mantenimiento^{2,3}. La extensión de las indicaciones para trasplante renal, la creciente incidencia de enfermedad renal crónica terminal y la escasez de órganos incrementan el tiempo de permanencia en lista de espera⁴. Dentro de las estrategias implementadas para disminuir el problema de la escasez de órganos se ha intentado aumentar el grupo de donantes vivos, entre ellas el trasplante renal ABO incompatible (ABOi)⁵. Durante mucho tiempo la incompatibilidad en el grupo sanguíneo se consideró una contraindicación para el trasplante debido al mayor riesgo de rechazo humoral y pérdida del injerto⁶. Sin embargo, las nuevas estrategias de desensibilización previas al procedimiento, como la eliminación de aglutininas por plasmaféresis o inmunoabsorción y el agotamiento de las células productoras de anticuerpos con rituximab han permitido llevar cabo el trasplante renal ABOi de forma exitosa^{7,8}. Gran parte de los datos se basan en la experiencia de los centros japoneses donde esta práctica ha sido más ampliamente adoptada^{9,10}. En EE.UU. un análisis que incluyó 738 trasplantes de riñón ABOi mostró una supervivencia comparable del paciente, pero redujo la supervivencia del injerto censurado por muerte en comparación con los trasplantes con ABO compatible (ABOc)¹¹.

El objetivo general de este estudio fue describir los resultados durante el primer año de aquellos que recibieron un trasplante ABOi en nuestra institución. Los objetivos específicos fueron: analizar la supervivencia del injerto y del paciente, evaluar la tasa de complicaciones durante

el primer año (rechazo agudo, internaciones, sangrado mayor e infecciones) de los trasplantados ABOi y compararlos con un grupo control, e identificar los factores de riesgo de rechazo agudo en ambos grupos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico, en el que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que recibieron un trasplante renal de donante vivo ABOi en el Hospital Privado Universitario de Córdoba desde julio del 2014 hasta abril del 2019 (grupo de estudio). Además, por cada paciente del grupo de estudio, se eligió un sujeto que durante el mismo período haya recibido un trasplante renal donante vivo ABOc y que cumplía con las siguientes características: mismo sexo, similar edad (± 5 años), similar fecha del trasplante (± 1 año), similar grado de sensibilización previa según los anticuerpos reactivos contra panel (PRA, $\pm 10\%$), similar grado de compatibilidad HLA y coincidencia en la presencia o no de anticuerpos donante específico (ADE) pretrasplante (grupo control seleccionado, pareado, relación 1/1). A los pacientes de ambos grupos se les realizó un seguimiento de un año posterior al trasplante. Se excluyeron los sujetos: menores de 18 años, embarazadas, que recibieron un trasplante renal múltiple simultáneo o un trasplante de origen fallecido.

Todos los pacientes trasplantados recibieron tratamiento inmunosupresor y profilaxis infecciosa según el protocolo del servicio de nefrología. Aquellos con alto riesgo inmunológico recibieron como inducción suero antitimocítico (1.5 mg/kg/día por 5 días), o basiliximab (2 dosis de 20 mg) y gammaglobulina humana (2 dosis de 2 g/kg) como esquema alternativo en los sujetos de mayor riesgo de infecciones graves y cáncer. Los pacientes de alto riesgo de retraso de la función del injerto y bajo riesgo inmunológico recibieron basiliximab (misma dosis). Todos recibieron además pulsos de metilprednisolona por 3 días (250 mg cada 12 horas, 4 dosis y 125 mg cada 12 horas, 2 dosis). Como mantenimiento utilizaron inhibidores de la calcineurina (preferentemente tacrolimus 0.15 mg/kg/día), un anti-proliferativo (preferentemente micofenolato, en su formulación sódica a dosis de 720 mg cada 12 horas, o en su formulación mofetil a dosis de 1000 mg cada 12 horas) y prednisona (5 mg/día), salvo algunas excepciones en situaciones especiales. Todos recibieron profilaxis antibiótica de infección de sitio quirúrgico en el postoperatorio inmediato, trimetoprima-sulfametoxazol durante 1 año, valganciclovir durante 3 meses (en los sujetos que recibieron suero antitimocítico o los que presentaban IgG negativa para citomegalovirus –CMV– previa al trasplante) o aciclovir indefinidamente (en todos los demás) y nistatina en la primera etapa del trasplante. A partir del primer mes a todos se les realizó pesquisa para CMV, poliovirus BK (VBK) y enfermedad de Chagas (donante o receptor con serología positiva para Chagas) con determinación mensual de PCR hasta los 6 meses. Posteriormente al trasplante los pacientes realizaron controles periódicos frecuentes, permitiendo su seguimiento y registros de incidencias de significancia en sus historias clínicas.

Los candidatos al trasplante ABOi un mes antes de la cirugía programada realizaron la desensibilización, que implica la combinación de rituximab (1000 mg EV), plasmaféresis y gammaglobulina humana (2 g/kg). La plasmaféresis se realiza con separador celular Fresenius. Se recambian 1.5-3 litros de plasma por tratamiento con un reemplazo del 100% del volumen, utilizando 500 ml de solución fisiológica y albúmina o plasma fresco congelado. Se realizan las pruebas de

compatibilidad previas a infusión de rituximab. Todos reciben como inducción previa al trasplante: suero antitimocítico, gammaglobulina humana y pulsos de metilprednisolona por 3 días (todos a igual dosis que en ABOc). En casos especiales de bajo riesgo inmunológico recibieron basiliximab en lugar de timoglobulina. Como mantenimiento utilizan el triple esquema (tacrolimus, micofenolato y prednisona, en la misma dosis que en los trasplantes ABOc).

Los candidatos a trasplante ABOi cumplieron con los criterios generales de selección: tener un título de isoaglutininas ABO inicial $\leq 1:128$ y un título $\leq 1:8$ previo a la realización del trasplante. Monitorizamos los títulos de isoaglutinina diariamente mientras el paciente esté internado y semanalmente durante el primer mes posterior al trasplante.

La titulación de las isoaglutininas se realizó de acuerdo con las técnicas estándares del servicio de hemoterapia y criobiología (técnica de titulación semicuantitativa). Como muestra se utilizó suero del receptor con los anticuerpos a titular, y como reactivos glóbulos rojos del donante, en suspensión al 3% en solución salina. La técnica de dilución para los estudios de titulación consistió en estudiar anticuerpos IgG e IgM. Para cada anticuerpo se rotuló 10 tubos de ensayo de kahn con diluciones consecutivas al 1/2. Se colocó 100 μ l de solución salina en todos los tubos, salvo en el primero (no diluido) y se agregó un volumen igual de suero a los dos primeros tubos, se mezcló el contenido de la dilución y se transfirió 100 μ l al tubo siguiente y se repite el procedimiento para todas las diluciones hasta completar los 10 tubos. Luego se agregó 100 μ l de la suspensión de glóbulos rojos al 3%, se incubó a 37°C para IgG y a 22 °C IgM y centrifugó a 2000 rpm por 1 minuto (centrifugación de lectura). Para la interpretación de los resultados se observa la mayor dilución con una aglutinación macroscópica de 1+ y se informa como la inversa de la dilución.

Para distinguir la clase de inmunoglobulina presente (IgM o IgG) se utilizó 2-mercapto etanol, que anula los puentes disulfuros de la IgM, desnaturalizándola. Se utilizó como muestra 100 μ l de suero, y 100 μ l de solución de 2-mercapto Etanol, se incubó 15 minutos a 37 °C (el suero tratado con 2ME significa inexistencia de anticuerpos IgM, mientras que en el suero no tratado significa una mezcla de IgG e IgM) para su interpretación.

Los tubos donde se dosaron IgG, luego de la incubación, se realizaron lavados con solución fisiológica por triplicado y se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos, se desechó el excedente de solución fisiológica y agregó 50 μ l de suero de Coombs (anticuerpos anti-IgG y anti-c3b) a cada tubo, se centrifugó a velocidad de lectura y se observó si hay aglutinación.

El tratamiento del rechazo agudo depende de la gravedad del mismo y de la presencia o no de componente humoral. En el caso de rechazo agudo celular tipo IA y IB se trataron con pulsos esteroides. En los rechazos tipo IIA en pacientes con mínima endotelitis (aislados linfocitos en endotelio) y no hipersensibilizados se administró esteroides o bien gammaglobulina endovenosa asociados a esteroides en individuos hipersensibilizados o arteritis mayor. En rechazos tipo IIB y III se utilizó esteroides asociados a gammaglobulina. En los rechazos agudos humorales el tratamiento siempre incluyó esteroides EV asociado a: iVIG en el tipo IIA, y plasmaféresis (5 sesio-

nes 60 ml/kg) y gammaglobulina en el tipo II B y III. En los rechazos humorales resistentes al tratamiento o en presencia de ADE con títulos mayores a 5000 de media de intensidad de fluorescencia se agrega rituximab. En casos refractarios se considera el uso de bortezomib o eculizumab.

Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos (n) y las continuas como mediana (M) y rango inter-cuartilo (RIC). Para comparar las variables categóricas se utilizó test exacto de Fisher y para las continuas el test de Mann Whitney. Para comparar las curvas de supervivencia del injerto y del paciente se utilizó Kaplan Meier y el test de Log-rank. Todos los test fueron a dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. Los análisis estadísticos se realizaron con STATA 15 (StataCorp. LP. College Station, TX) y GraphPad Prism version 8.0.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el acta de información sanitaria al momento del trasplante. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Resultados

Entre julio de 2014 y abril de 2019 se realizaron 121 trasplantes donante vivo en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, de ellos 13 (10.7%) fueron ABO incompatible.

Las características basales de los pacientes que recibieron un trasplante ABO incompatible y su grupo control (trasplante ABO compatible) se muestran en la Tabla 1. Con respecto a los antecedentes personales patológicos, etiología de la enfermedad renal crónica, terapia de reemplazo renal previa, análisis previos al trasplante y riesgo inmunológico no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En relación a las características de donante, la tasa de filtrado glomerular (TFG) basal medida por iotalamato era menor en los donantes del grupo ABOi comparado con los del grupo ABOc ($p = 0.01$). A todos los pacientes se les colocó durante el procedimiento un catéter urinario doble J. Como era de esperarse, existieron diferencias significativas en la inmunosupresión de inducción entre los grupos. Los pacientes del grupo ABOi requirieron en un mayor porcentaje plasmaféresis ($p = 0.01$), gammaglobulina ($p = 0.01$), y existió una tendencia al mayor requerimiento de timoglobulina y menor requerimiento de basiliximab. Ambos grupos mostraron un alto porcentaje de pacientes con eventos previos sensibilizantes y riesgo inmunológico elevado. Todos los pacientes recibieron tacrolimus, micofenolato y esteroides como inmunosupresión de mantenimiento. No hubo diferencias significativas en los dosajes de tacrolimus

TABLA 1.— Características basales de los pacientes que recibieron un trasplante renal donante vivo ABO incompatible (ABOi) y su grupo control de trasplantados con donantes vivos ABO compatibles (ABOc)

Características	ABOi (n: 13)	ABOc (n: 13)	p
Sexo femenino	4	4	1
Edad (años)	61 (40-70)	54 (40-62)	0.626
Antecedentes personales			
Hipertensión arteria	10	11	1
Diabetes	1	2	1
Cardiopatía isquémica	1	0	1
Accidente cerebro vascular	1	0	1
Etiología de la ERC			
Poliquistosis renal	2	3	1
Uropatía obstructiva o RVU	4	0	0.096
Nefropatía diabética	1	2	1
GEFyS	1	1	1
SHU atípico	0	1	1
Otras	5	6	0.69
TRR previa			
Hemodiálisis	9	12	0.322
Díalisis peritoneal	3	1	0.593
Tiempo en TRR (meses)	17.5 (10.8-31.7)	25 (17-39.6)	0.328
Creatinina PreTx (mg/dl)	4.7 (3.8-7.4)	5.9 (4.4-6.2)	1
Riesgo Inmunológico			
Trasplante previo	3	1	0.593
Transfusiones	4	4	1
Embarazo	1	4	0.143
PRA 0% / 1-20% / > 20%	7 / 5 / 1	7 / 5 / 1	1
MM 1-2 / 3-4 / 5-6	1 / 7 / 5	2 / 7 / 4	1
ADE preformados	3	4	1
Citometría de flujo T+	0	1	
Características del donante			
Sexo femenino	12	9	0.322
Edad (años)	52 (39-61)	44 (38-50)	0.099
Hipertensión	1	0	1
Creatinina (mg/dl)	0.79 (0.70-0.90)	0.85 (0.70-0.98)	0.572
TFG medida por Iotalamato (ml/min/1.73 m ²)	87.4 (82-97.1)	110.7 (98.2-120.3)	0.006
Donante no relacionado	9	8	1
Inmunosupresión Inducción			
Plasmaféresis	13	1	<0.001
Gammaglobulina	13	4	<0.001
Timoglobulina	12	7	0.073
Basiliximab	1	6	0.073
Esteroides	13	13	1

ERC: enfermedad renal crónica; RVU: reflujo vesicouretral; GEFyS: glomerulosclerosis focal y segmentaria; SHU: Síndrome urémico hemolítico; Otras: nefropatía por IgA, enfermedad de Alport, desconocida; TRR: terapia de reemplazo renal; PreTx: pre trasplante; PRA: panel reactivo de anticuerpos; MM: mismatch (desajuste HLA); ADE: anticuerpo donante específico; TFG: tasa de filtrado glomerular

Todas las variables categóricas están expresadas con su frecuencia absoluta (n) y las variables continuas con su mediana (rango intercuartilo)

post trasplante, salvo a los 3 meses; (ABOi = 10.5, RIC: 9.6-11.8 ng/ml vs ABOc: 12.5, RIC: 10.6-13.6; $p = 0.043$).

Durante el seguimiento posterior al trasplante, un solo paciente en el grupo control presentó retardo en la función del injerto en el grupo ABOc. No se registraron episodios de sangrado mayor en ningún paciente. En los pacientes ABOi existió una menor tendencia de presentar infección por CMV comparado con los ABOc y una mayor tendencia de presentar episodios de urosepsis, pero sin diferencias significativas (Tabla 2).

Cinco pacientes ABOi presentaron rechazo agudo (4 humorales y 1 celular) comparado con 4 de los pa-

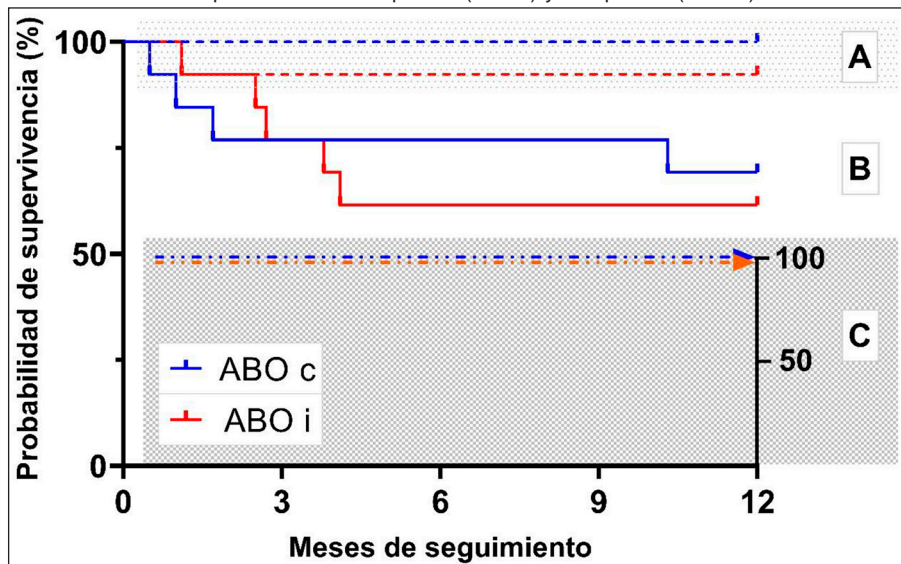
cientes del grupo control (2 celulares y 2 mixtos), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El tiempo hasta el desarrollo del primer episodio de rechazo fue de 1.31 (RIC: 0.7-6) meses en el grupo de estudio y de 2.7 (RIC 2.5-3.8) en el grupo control ($p = 0.327$). Se registró una sola pérdida de injerto en el grupo ABOi y ninguna en el grupo control durante el seguimiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos. No se hallaron diferencias significativas en las curvas de supervivencia libres de rechazo, de supervivencia del injerto y del paciente entre los grupos ABOi y ABOc (Fig. 1).

TABLA 2.– Eventos durante 1 año de seguimiento de los pacientes que recibieron un trasplante renal donante vivo ABO incompatible (ABOi) y su grupo control de trasplantados con donantes vivos ABO compatibles (ABOc)

Eventos	ABOi (n = 13)	ABOc (n = 13)	p
Retardo de la función del injerto	0	1	1
Sangrado mayor	0	0	1
Infecciones			
Infección por CMV	1	3	0.593
Enfermedad por CMV	1	1	1
Infección por VBK	2	1	1
Infección urinaria	6	7	0.695
Urosepsis	3	1	0.593

CMV: citomegalovirus; VBK: polioma virus BK
 Todas las variables están expresadas con su frecuencia absoluta (n)

Fig. 1.– Comparación entre las curvas de supervivencia: A: del injerto (eje izquierdo), B: libre de rechazo (eje izquierdo) y C: global del paciente (eje derecho), entre los grupos que recibieron un trasplante ABO incompatible (ABO i) y compatible (ABO c)



Comparación entre las curvas de supervivencia de ambos grupos utilizando log-rank test en: A ($p = 0.317$), B ($p = 0.774$) y C ($p = 1$)

Existió una tendencia de presentar valores más elevados de creatinina sérica y proteinuria en los pacientes del grupo ABOi comparado con sus respectivos controles a partir de los 3 meses de seguimiento, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas (Fig. 2).

No se hallaron factores predictores de rechazo estadísticamente significativos en ningún grupo. En ABOi todos los que presentaron rechazo (n = 5) pertenecían al grupo 0 y su receptor al grupo A. Existió una tendencia de presentar aglutininas IgM a los 7 días post-trasplante más elevadas en aquellos con rechazo (p = 0.076) (Tabla 3).

Discusión

El uso de nuevas técnicas de desensibilización, han permitido llevar a cabo el trasplante renal ABO incompatible de forma exitosa en distintas partes del mundo. En estos últimos años diversos estudios han evaluado la evolución y los riesgos asociados a este tipo de trasplante. Futagawa y col. demostraron una supervivencia inferior del injerto durante el primer año de los trasplantes ABOi, pero los injertos que sobrevivieron a partir de entonces tuvieron resultados comparables a los de los pacientes que eran ABOc¹². En una cohorte descrita por Montgomery y col., los receptores de ABOi presentaron una mayor pérdida del injerto a los 10 años de seguimiento (27.1 vs. 23.9%, p=0.001), sin embargo, gran parte de las pérdidas se dieron durante los primeros 14 días y luego fueron equivalentes entre ambos grupos. La supervivencia de los pacientes fue similar entre los grupos¹¹. Un registro japonés reveló una supervivencia general y del injerto

inferior a un año de seguimiento, pero sin diferencias significativas⁹. Ambas cohortes japonesas y estadounidenses incluían pacientes tratados con esplenectomía. En un estudio más reciente que incluyó 1420 trasplantes ABOi que recibieron como inducción rituximab, se observó una diferencia mínima, pero estadísticamente significativa, en la supervivencia entre los receptores de injertos ABOi frente a los receptores ABOc (97% ± 0.5% vs 98.6% ± 0.3 % p = 0.006) durante el primer año de seguimiento, asociado también a una mayor tasa de muerte temprana por infección¹³. En nuestro trabajo la supervivencia del paciente al año fue del 100% en ambos grupos y la del injerto fue de 92.3% y 100% en ABOi y ABOc respectivamente, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas. Solo se registró una pérdida del injerto en el grupo de estudio por rechazo refractario en un paciente hipersensibilizado. Al año los receptores ABOi presentaron una tendencia de valores de creatinina sérica más elevadas que el grupo control, que puede estar en relación con el hecho de que los donantes en este grupo presentaban una TFG más baja que los donantes del grupo ABOc.

Con respecto a las complicaciones infecciosas Opelz y col. informaron una incidencia de hospitalizaciones por infección durante el primer año del 17.1% en el grupo ABO incompatible y del 19.5% en los controles ABO compatibles (p = 0.46)¹³. En un estudio de Lentine y col., el trasplante ABOi se asoció con más del doble de riesgo de neumonía y un 55% más de riesgo de ITU/pielonefritis en el periodo comprendido entre 0-90 días¹⁴. Un estudio de un solo centro que comparó 21 trasplantados ABOi con 47 ABOc, reveló que las infecciones virales (CMV, virus herpes simple, varicela zoster y VBK) y bacterianas que conducen a la hospitalización como urosepsis y

Fig. 2.– Evolución durante el seguimiento de: A: creatinina sérica y B: relación proteína urinaria / creatinina urinaria, en los pacientes trasplantados renales ABO incompatibles (ABO i) y compatibles (ABO c)

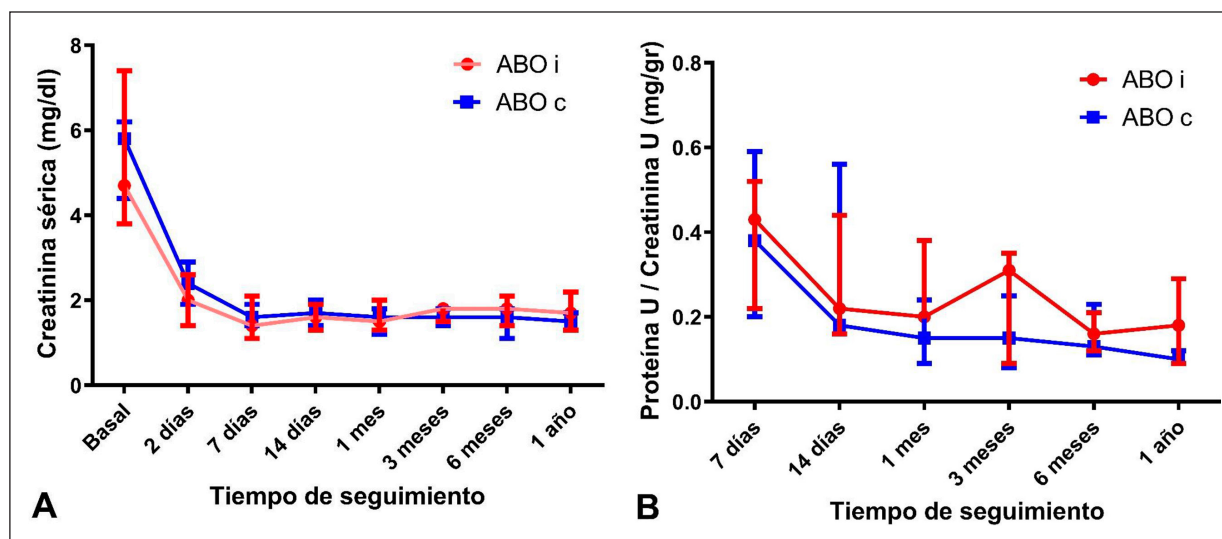


TABLA 3.— Factores de riesgo de rechazo en trasplante ABO incompatible (ABOi) y ABO compatible (ABOc)

	ABOi - Rechazo		ABOc - Rechazo	
	Sí (n: 5)	No (n: 8)	Sí (n: 4)	No (n: 9)
Sexo femenino	1	3	1	3
Edad (años)	63 (40-70)	60 (44-67)	57 (47-61)	54 (37-63)
Meses en terapia de reemplazo renal	15 (11-31)	20 (11-32)	25.2 (21-65)	24.6 (16.2-38.6)
Riesgo inmunológico				
Trasplante previo	1	2	1	0
Transfusiones	2	2	1	3
Embarazos	0	1	1	3
PRA 0% /1-20% />20%	3 / 2 / 0	4 / 3 / 1	2 / 1 / 1	5 / 4 / 0
MM 1-2 /3-4 /5-6	0 / 3 / 2	1 / 4 / 3	0 / 3 / 1	2 / 4 / 3
ADE preformados	1	2	2	2
Citometría de Flujo T+	0	0	1	0
Grupo Sanguíneo				
Donante A / B / AB / 0	5 / 0 / 0 / 0	3 / 4 / 1 / 0		
Receptor A / B / AB / 0	0 / 0 / 0 / 5	2 / 2 / 0 / 4		
Dosaje de Aglutininas				
Pico IgM	4 (4-4)	8 (6-16)		
Pico IgG	32 (4-256)	10 (2-80)		
Previas al Tx IgM	1 (1-2)	4 (0-8)		
Previas al Tx IgG	4 (2-4)	2 (1-4)		
7 días post IgM	2 (2-4)	1 (1-2)		
7 días post IgG	2 (2-8)	2 (0-2)		
15 días post IgM	2 (1-2)	1 (1-2)		
15 días post IgG	2 (0-4)	2 (0-8)		
Inmunosupresión inducción				
Plasmaféresis	5	8	1	0
Gammaglobulina	5	8	2	2
Timoglobulina	4	8	2	5
Basiliximab	1	0	2	4
Esteroides	5	8	4	9

PRA: panel reactivo de anticuerpos; MM: mismatch (desajuste HLA); ADE: anticuerpo donante específico; Tx: trasplante

Todas las variables categóricas están expresadas con su frecuencia absoluta (n) y las variables continuas con su mediana (rango intercuartilo)

neumonía fueron significativamente más frecuentes en el grupo ABOi que en los ABOc (50% vs. 21%; $p = 0.038$)¹⁵. En un estudio efectuado en el instituto Johns Hopkins se demostró un aumento 3 veces mayor de la frecuencia de nefropatía por VBK entre pacientes con incompatibilidad ABO comparado con incompatibles con HLA (17.7% vs. 5.9%)¹⁶. En nuestro estudio observamos una tendencia a presentar mayor número de urosepsis en los receptores ABOi, lo que puede estar asociado a la mayor inmunosupresión a la que se someten estos pacientes.

Otra de las complicaciones asociadas al trasplante con incompatibilidad sanguínea son las hemorragias. Weerd

y col. demostraron en una cohorte de 65 pacientes ABOi que tuvieron mayor pérdida sanguínea intra-operatoria y recibieron el doble de transfusiones que sus controles en las primeras 48 horas post-operatorias, independientemente de la técnica de plasmaféresis utilizada, pero sí en relación al número de procedimientos de plasmaféresis¹⁷. En nuestro grupo de estudio no se registraron episodios de sangrado mayor.

Con respecto a los episodios de rechazo, la incidencia varía ampliamente según distintos informes. Takahashi y col. comunicaron una incidencia de rechazo agudo del 58% en los pacientes que reciben un trasplante ABOi⁹.

Un reciente estudio informó una incidencia de rechazo agudo del 19.4% en el primer año para los pacientes de ABOi vs 10.5% para ABOc. Los receptores de ABOi tenían un riesgo 1.76 veces mayor de rechazo agudo durante el primer año del trasplante. Otros factores significativos que se asociaron con un mayor riesgo de rechazo fueron PRA alto (RR: 1.51; IC del 95%: 1.40-1.64) y desajuste de HLA (RR: 1.60; IC del 95%: 1.53-1.68)¹⁸. En un meta-análisis la incidencia de rechazos agudos fue del 32.9%, la mayoría de los cuales fueron mediados por anticuerpos y ocurren principalmente en el post-trasplante temprano, generalmente en las primeras 2 semanas¹⁹. Gloor y col. informaron una tasa de rechazo del 28% y demostraron que los aumentos rápidos en los títulos de aglutininas en el período posoperatorio inmediato aumentan el riesgo de lesión del aloinjerto y pérdida del injerto mediada por anticuerpos²⁰. Mientras, en otro trabajo publicado por Tobian y col., la incidencia de rechazo agudo humoral fue del 15.2%. Si bien la mayoría de los individuos tenían un título de aglutininas elevado antes del rechazo, este aumento tenía un valor predictivo positivo deficiente para rechazo agudo²¹. Dorje y col. informaron los hallazgos de biopsias de vigilancia en el primer año post-trasplante en receptores de injerto renal ABOi comparados con ABOc (en ausencia de ADE pre-trasplante), con tasa similares de rechazo entre ambos grupos. Solo un paciente del grupo ABOi se asoció a un aumento marginal del número de aglutininas, uno del grupo ABOi y cuatro del control desarrollaron rechazo subclínico, asociados al desarrollo de ADE de *novo* en el primer año²². Toki y col. en un estudio de ABOi que incluyó pacientes con PRA > 10% y presencia de ADE pre trasplantes, demostraron una asociación significativa entre ADE y el desarrollo de rechazo agudo humoral²³. La incidencia de rechazo varía entre un 10-60% según los diferentes reportes. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en la tasa de rechazo entre los grupos y en los pacientes del grupo ABOi, el rechazo no estuvo asociado a elevaciones significativas en los títulos de aglutininas post trasplante.

En un estudio publicado recientemente los pacientes que reciben un trasplante ABOi demostraron tener mejor pronóstico de supervivencia global comparado con los pacientes que continúan en lista de espera y luego reciben un trasplante de donante cadavérico ABOc²⁴. Si bien en nuestro trabajo no se realizó esta comparación, ninguno de los pacientes incluidos en el grupo ABOi tenía posibilidades de recibir un trasplante de donante vivo ABOc y las únicas opciones posibles que tenían eran continuar en lista de espera o recibir el trasplante ABOi. Por lo tanto, el trasplante ABOi en estos pacientes evitó que continúen en lista de espera.

Las limitaciones de nuestro estudio son: la inclusión de un número pequeño de pacientes, de un solo centro, que dificulta la generalización de los resultados. Existen tendencias en los resultados que probablemente no

adquieran significancia estadística debido al bajo poder estadístico de la muestra. El seguimiento a un año, no permite determinar la evolución a largo plazo de la supervivencia del paciente y del injerto y el desarrollo de otras complicaciones como neoplasias. La fortaleza es la homogeneización de los grupos (pacientes pareados según edad, año de trasplante, grado de compatibilidad y estado de hipersensibilización previa), con una pauta de inmunosupresión homogénea de acuerdo al protocolo de nuestro centro. Según nuestro conocimiento, este es el primer reporte de trasplantes ABOi en nuestro medio demostrando que es una opción factible de realizar en beneficio de los pacientes.

En conclusión, la tasa de rechazo no muestra relación con la incompatibilidad sanguínea. No existieron diferencias en relación a las complicaciones post-trasplante. Los resultados de supervivencia global y del injerto fueron similares en ambos grupos durante el seguimiento. El trasplante renal con incompatibilidad ABO es una adecuada opción factible en nuestro medio para pacientes que no cuentan con donantes compatibles.

Agradecimientos: A la Fundación Nefrológica de Córdoba y al Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC) por el aporte para cubrir los gastos de publicación.

Conflicto de Intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365-76.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135-41.
3. Douthat WG, Fernández P, Rechene J, et al. Trasplante renal y disminución de la mortalidad en los programas de diálisis crónica. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 1-8.
4. Marinovich S., Bisigniano, L., Krogh, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2019 Informe 2020. En: <https://san.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/3.Registro-Argentino-de-Dia%CC%81lisis-Cro%CC%81nica-2019-SAN-INCUCAI.pdf>; consultado marzo 2021.
5. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the untransplantable. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 114-23.
6. Kawase T, Abe M, Ishii T, et al. Short-term results in ABO incompatible living related kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 2773.
7. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76: 730.
8. Sonnenday CJ., Warren DS, Cooper M, et al. Plasma-pheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004; 4: 1315-22.
9. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004; 4: 1089.
10. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible

- living kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.
11. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James N, Montgomery RA, Segev DR. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012; 93: 603-9.
 12. Futagawa Y, Terasaki P. ABO incompatible kidney transplantation - an analysis of UNOS Registry data. *Clin Transplant* 2006; 20: 122-6.
 13. Opelz G, Morath C, Susal 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: 400-4.
 14. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation* 2014; 98: 54-65.
 15. Habicht A, Bröker V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients-a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 4124.
 16. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1320-7.
 17. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JNM, Weimar W, Betjes M. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int* 2015; 28: 25-33.
 18. Mustian MN, Cannon RM, MacLennan PA, et al. Landscape of ABO- incompatible live donor kidney transplantation in the US. *J Am Coll Surg* 2018; 226: 615-21.
 19. Lo P, Sharma A, Craig JC, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2016; 100: 933-42.
 20. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003; 75: 971.
 21. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1247-53.
 22. Dorje C, Mjoen G, Strom EH, et al. One-year protocol biopsies from ABO-incompatible renal allografts compared with a matched cohort of ABO-compatible allografts. *Clin Transplant* 2015; 29: 268-76.
 23. Toki D, Ishida H, Setoguchi K, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: Long-term impact and risk factors. *Am J Transplant* 2009; 9: 567-77.
 24. Massie A.B, Orandi B.J, Waldram M.M, et al. Impact of ABO-incompatible living donor kidney transplantation on patient survival. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 616-23.

Material suplementario

Definiciones:

- **Paciente hiper-sensibilizado:** Presencia de al menos 1 de los siguientes criterios: Historia ≥ 5 transfusiones, retrasplante, PRA \geq a 20%, donación hijos/as a madre, ≥ 3 embarazos.
- **Retardo en la función del injerto (RFI):** Necesidad de diálisis durante la primera semana después del trasplante¹.
- **Sangrado mayor:** Pérdida sanguínea con necesidad de re-intervención quirúrgica.
- **Rechazo agudo:** Todo aumento de la creatinina clínicamente significativo que no tenga causa aparente (siempre se incluyó ecografía y dosaje de anticalcineurínicos). Requiere confirmación y evaluación mediante biopsia del implante. En el caso de pacientes de alto riesgo inmunológico se evaluó la presencia y títulos de ADE en forma conjunta. Se evaluó también el tipo de rechazo (celular, humoral, mixto) según la clasificación de Banff².
- **Supervivencia del injerto:** Medida por los valores de creatinina sérica y proteinuria según la relación proteínas/creatinina en muestra aislada de orina a las 48 horas, 7 días, 15 días, 1 mes, 6 meses y 12 meses.
- **Pérdida del injerto:** necesidad de terapia de reemplazo renal crónica y la disminución o suspensión de la inmunosupresión.
- **Infección urinaria (ITU):** Se las clasificó en: **A) ITU baja:** Bacteriuria clínicamente significativa (>105 UFC/ml, o >102 en muestra de orina recolectada luego de inserción de un catéter) asociado a síntomas de disuria, sin sensibilidad ni dolor en la proximidad del injerto, con o sin deterioro de la función renal del implante; **B) ITU alta:** Bacteriuria clínicamente significativa (>105 UFC/ml, o >102 UFC/ml en muestra de orina recolectada luego de inserción de un catéter), fiebre de $>38^{\circ}\text{C}$ y/o sensibilidad o dolor en la proximidad del implante renal y/o deterioro de la función renal y/o analítica con elevación de parámetros inflamatorios (proteína C reactiva o leucocitosis) y/o imagen renal o biopsia compatible con pielonefritis; **C) Urosepsis:** Aislamiento del mismo patógeno en urocultivo y hemocultivo, asociado a cuadro clínico compatible de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica³.
- **Infección por citomegalovirus (CMV):** Evidencia de replicación del virus sin tener en cuenta los síntomas. Si bien no existe un valor mínimo preestablecido de cargas virales para considerar la replicación significativa del mismo, se consideró como valor de referencia la presencia de más de 5000 UI/ml. o el aumento de más de 1000 UI/ml en el lapso de una semana⁴.
- **Enfermedad por CMV:** Evidencia de replicación del virus sumado a síntomas como fiebre, malestar general, leucopenia, trombocitopenia, o evidencia de invasión tisular (neumonitis, hepatitis, enfermedad gastrointestinal), la cual es definida como la presencia del test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa, positiva en dicho tejido (lavado broncoalveolar, biopsia hepática, biopsia intestinal)⁴.
- **Infección por poliomavirus BK (VBK):** La infección por dicho virus se encuentra asociada a las siguientes afecciones: A) Nefropatía por VBK: Deterioro de la función renal y presencia de carga viral positiva mediante PCR en plasma (carga viral positiva en suero $> 4 \log_{10}$ UI/ml) u orina (carga viral positiva en orina $> 7 \log_{10}$ UI/ml) o PCR cualitativa positiva en tejido de biopsia renal o identificación por inmunohistoquímica en biopsia renal; B) Cistitis hemorrágica por VBK: Signos y síntomas de cistitis hemorrágica (hematuria macroscópica y microscópica, asociada a disuria o poliaquiuria) y carga viral positiva mediante PCR, en plasma u orina; C) Estenosis ureteral: Diagnosticada mediante método por imagen sumado a carga viral positiva en orina y/o suero, para virus BK⁴.

Bibliografía

1. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int* 2014; 86: 251-8.
2. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* 2018; 18: 293-307.
3. Gozdowska, J, Czerwinska M, Chabrosb L, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc* 2016; 48: 1580-9.
4. Karuthu S, Blumberg E.A. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2058-70.