

TRASPLANTE CRUZADO

María de la Oliva Valentín, Rafael Matesanz.

Organización Nacional de Trasplantes

Introducción:

En la última década hemos asistido a un incremento progresivo en el número de trasplantes renales procedentes de donante vivo realizados en España. Unido a esta realidad, se ha producido un aumento considerable en el número de hospitales que realizan esta terapia, alcanzando en el año 2012 la cifra más alta de nuestra historia, con 361 procedimientos (que suponen un 14.1% de la actividad de trasplante renal) realizados en 28 hospitales. Se trata de un cambio importante, si tenemos en cuenta que, hace tan solo 11 años, eran solo 5 los hospitales que realizaban trasplantes de vivo y la cifra de procedimientos no superaba los 50.

El incremento progresivo en la actividad de vivo, no solo en España, sino a nivel mundial¹ se debe a los mejores resultados que ofrece a los 10 años de seguimiento frente al trasplante de fallecido, incluso con donante no genéticamente relacionado (como es el caso de esposos, amigos...). Las técnicas quirúrgicas cada vez menos invasivas y el estudio y cuidado del donante (antes, durante y después de la intervención) han disminuido considerablemente las posibles complicaciones para el donante, considerándose en la actualidad un procedimiento de bajo riesgo.²⁻⁴

Por otro lado, existe una importante necesidad de donantes para hacer frente a nuestra lista de espera (fig1) que no disminuye de manera significativa a pesar de los esfuerzos llevados a cabo por la Organización Nacional de Trasplantes en colaboración con toda la comunidad trasplantadora para incrementar el pool de donantes fallecidos⁵

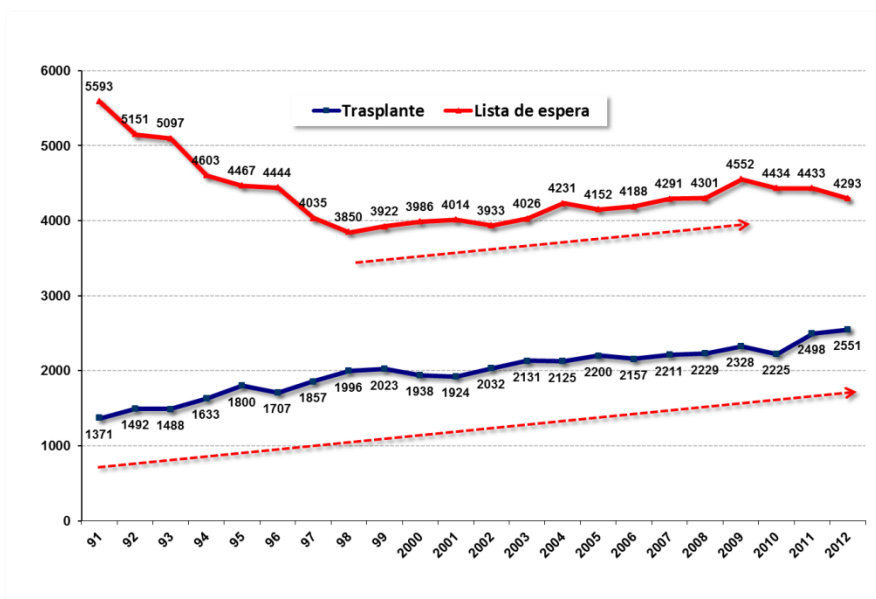


Figura 1. Lista de espera y trasplante renal en España 1991-2012

El incremento significativo de la actividad de trasplante renal con donante vivo va unido a un aumento considerable en el número de parejas donante-receptor que se estudian para trasplante y, por tanto, crecen los casos en los que se descarta el donante por incompatibilidad con el receptor, ya sea por incompatibilidad de grupo sanguíneo o por prueba cruzada positiva (incompatibilidad inmunológica). Este número supone, tanto en series nacionales como internacionales, alrededor del 30% de las causas de desestimación de donantes vivos para trasplante renal.^{6,7}

Cómo afrontar la incompatibilidad donante-receptor desde un punto de vista organizativo:

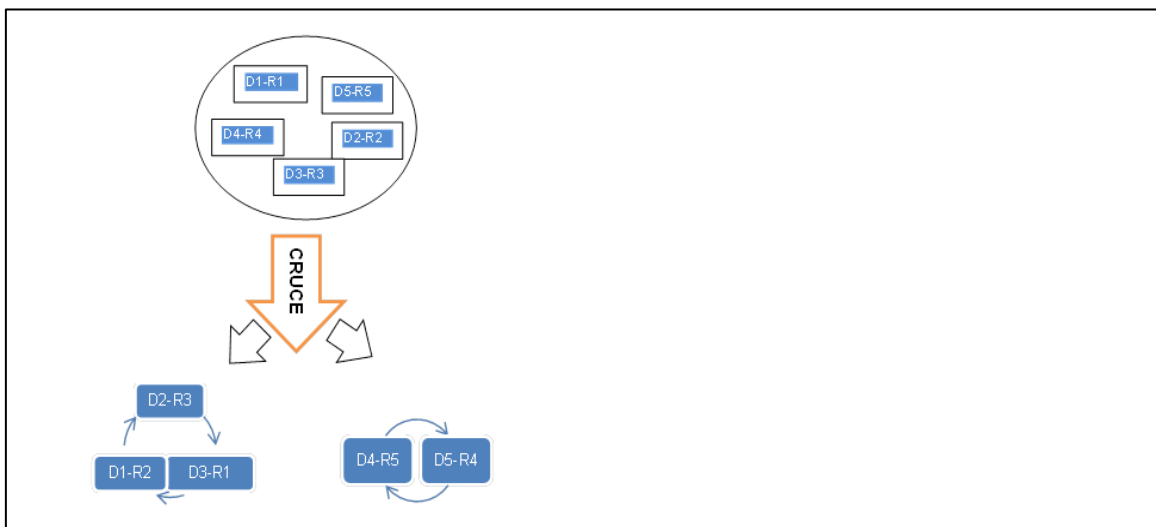
El trasplante cruzado es una estrategia ideada para superar la incompatibilidad entre un donante y su receptor, ya sea por grupo sanguíneo o inmunológico (porque el receptor presente anticuerpos donante específico) y se basa en el intercambio entre los donantes de diferentes parejas donante-receptor incompatibles para obtener nuevas parejas que sí son compatibles.

Desde su puesta en marcha por primera vez en 1991 en Corea del Sur⁸, se han desarrollado diferentes programas de trasplante cruzado a nivel mundial, tanto nacionales como es el caso de Holanda, Reino Unido, Australia, Canadá⁹⁻¹¹ y España¹², como multicéntricos¹³. Aunque recientemente la UNOS aboga por un programa nacional) con niveles de eficacia dispares pero en la mayoría se considera que el número de intercambios entre donantes de parejas incompatibles se posibilita de manera significativa cuando el número de parejas incompatibles del pool supera las 100.

Las opciones de trasplante que ofrece este intercambio de donantes de parejas incompatibles son:

- a) Cruces simples: en los que dos parejas donante receptor incompatibles intercambian sus respectivos donantes.
- b) Cruces a tres o más bandas: en los que se forma un ciclo de trasplantes. La logística del ciclo se complica a medida que crece el número de parejas incluidas en una cadena. Tanto en esta opción como en la opción de cruces simples las nefrectomías deben realizarse de forma simultánea para evitar que haya un donante que revoque su consentimiento en el último momento y una vez se hubiera producido el trasplante de su receptor incompatible, quedando así uno o varios receptores sin ser trasplantados y con su donante nefrectomizado.

Figura 2. Ejemplo de cruce



- c) Intercambio utilizando parejas compatibles: se trata de un cruce simple o a varias bandas pero una o varias de las parejas incluidas son compatibles. La decisión de entrar en el pool de parejas de cruzado puede estar motivada por un deseo de favorecer a otras parejas o por encontrar un donante más óptimo (por ejemplo si entre un donante y receptor inicial hay mucha diferencia de edad puede incluirse una pareja compatible para intercambiar el donante por otro con una menor diferencia de edad con el receptor).
- d) Intercambio con la lista de espera: Esta posibilidad se ha utilizado en USA¹⁴ y se basa en la inclusión del donante de una pareja incompatible como si fuera un donante altruista para favorecer una cadena de trasplantes. El receptor de este donante, no beneficiado con la cadena de trasplantes ocuparía un lugar preferente en la lista de espera de cadáver
- e) Utilización de donante altruista ("buen samaritano"): Se incluye el donante buen samaritano en el pool de parejas incompatibles, como inicio de una cadena de trasplantes que finaliza en un enfermo de la lista de espera de cadáver. El valor añadido de esta opción es que las cadenas pueden ser no simultáneas, lo que facilita la logística, puesto que, si en un determinado momento la cadena se rompe porque en caso de que uno de los donantes no pueda ser nefrectomizado o revoque su consentimiento, no quedará ningún receptor sin trasplantar cuyo donante haya efectuado la donación renal.

EL PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL CRUZADO EN ESPAÑA

El programa de donación renal cruzada se puso en marcha en el año 2009 con la elaboración de un protocolo que contiene los requisitos y las normas de funcionamiento del programa y un algoritmo de decisión para establecer las cadenas de trasplantes más óptimas. Se trata de un programa de ámbito nacional y al que todos los centros trasplantadores de vivo están invitados a participar, siempre y cuando cumplan una serie de requisitos consensuados de actividad, que se detallan a continuación (Tabla1):

Tabla1. Requisitos necesarios para participar en el programa: el hospital que quiera participar en el programa como trasplantador deberá cumplir una serie de requisitos para asegurar el éxito del proceso con todas las garantías técnicas, éticas y legales.

<i>Autorización expresa para la actividad de trasplante renal de vivo, según lo establecido en el Artículo 11, Capítulo III, del Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre</i>
<i>Haber desarrollado un mínimo de actividad de trasplante renal de vivo de 15 procedimientos en los tres años previos al año en el que se solicita la adscripción al programa de trasplante renal cruzado.</i>
<i>Nefrectomía laparoscópica o mini-lumbotomía como procedimiento habitual de nefrectomía en el donante vivo</i>
<i>Aceptación de las condiciones establecidas por este programa de donación renal cruzada en su última versión, por parte del hospital y los servicios clínicos implicados</i>
<i>Informe favorable de la Coordinación Autonómica de Trasplante correspondiente</i>

Las posibilidades que ofrece el programa de trasplante cruzado en España incluyen los cruces simples y a varias bandas, la posibilidad de incluir parejas compatibles, la combinación con programas de desensibilización y las cadenas de trasplantes con donante altruista.

Las bases sobre las que se asienta este plan comprende un registro de parejas donante-receptor incompatible (ya sea por grupo ABO incompatible o por prueba cruzada positiva) ubicado en la ONT, unido a una aplicación informática que permite agilizar la evaluación de las posibilidades de intercambio. La función de la ONT aquí es la de coordinar todo el proceso, desde la inclusión de parejas donante-receptor hasta la realización de los trasplantes. Para poder realizar la inclusión de una pareja, tanto el donante como el receptor deben haber finalizado su estudio y ser aptos para la donación y el trasplante, además de haber firmado un consentimiento informado a esta modalidad terapéutica.

Al igual que en otros registros, la información recogida de donantes y receptores es la necesaria para poder realizar los cruces (grupo sanguíneo, tipaje, presencia y detalle de anticuerpos donante específicos) y establecer un algoritmo de priorización a la hora

de seleccionar los cruces resultado de la evaluación. La priorización sirve para optimizar las posibles cadenas y/o desempatar en caso de que dos cadenas similares incluyan una misma pareja donante-receptor.

Los criterios en los que se basa la priorización son: maximizar el número de trasplantes, preferiblemente cadenas cortas (de dos o tres trasplantes dada su menor complejidad logística) siempre y cuando no disminuya el número total de posibles trasplantes y comprende los siguientes factores: edad (primando una diferencia de edad pequeña entre donantes y receptores de la pareja resultante, cadenas isogrupo frente a compatible (para no penalizar al receptor "O"), una mayor posibilidad para el paciente hiperinmunizado, basándonos en la fórmula del Matching Probability (que tiene en cuenta el PRA y el número de posibles donantes compatibles del pool), utilizada en Holanda¹⁵, el tiempo en diálisis y, en caso de empate entre cadenas tras esta priorización, una puntuación extra a aquellas que estén en la misma comunidad autónoma.

Los cruces, o *cross-match virtuales*, se realizan 3-4 veces al año y las cadenas resultantes de los cruces son informadas a todos los participantes, si bien la información detallada solo se dirige a los equipos directamente implicados.

Una vez seleccionadas las parejas que forman la nueva cadena se procede a la realización de la prueba cruzada real, que, a diferencia de otros programas, se realiza en cada laboratorio de histocompatibilidad del centro implicado en el cruce.

Una vez obtenido un resultado negativo la prueba cruzada se procederá, tras la evaluación del procedimiento por parte del comité de ética y la declaración ante el juez, al procedimiento del trasplante. En su inicio se planteó el viaje del donante para la realización de la nefrectomía pero, tras los artículos publicados sobre los buenos resultados del viaje del riñón^{16,17}, se decidió modificar el protocolo para ofrecer ambas posibilidades. No cabe duda que el viaje del riñón implica que el donante pueda permanecer al lado de su receptor incompatible (y así evitar el trastorno de dos miembros de la familia separados e intervenidos el mismo día, con las dificultades psicosociales que se derivan), la complejidad logística es menor y se garantiza con mayor facilidad el anonimato entre los miembros de las cadenas resultantes. Si bien esto es cierto, el viaje del riñón precisa de una confianza previa entre todos los equipos de trasplante implicados.

Resultados del programa de trasplante cruzado en España y perspectivas de futuro:

Desde que el programa se pusiera en marcha en el 2009, el número de hospitales que participan activamente ha pasado de los 8 iniciales a 20 centros que ofrecen esta opción en la actualidad. (Fig. 3)



Figura 3. Red de centros adscritos al programa nacional de trasplante cruzado

Si bien es cierto que el número de parejas incluidas varía considerablemente de unos hospitales a otros, el total de parejas donantes receptor activos para cada cruce aumenta progresivamente en cada cruce realizado y, con ello, las posibilidades de lograr nuevas cadenas de parejas compatibles. (Fig. 4)

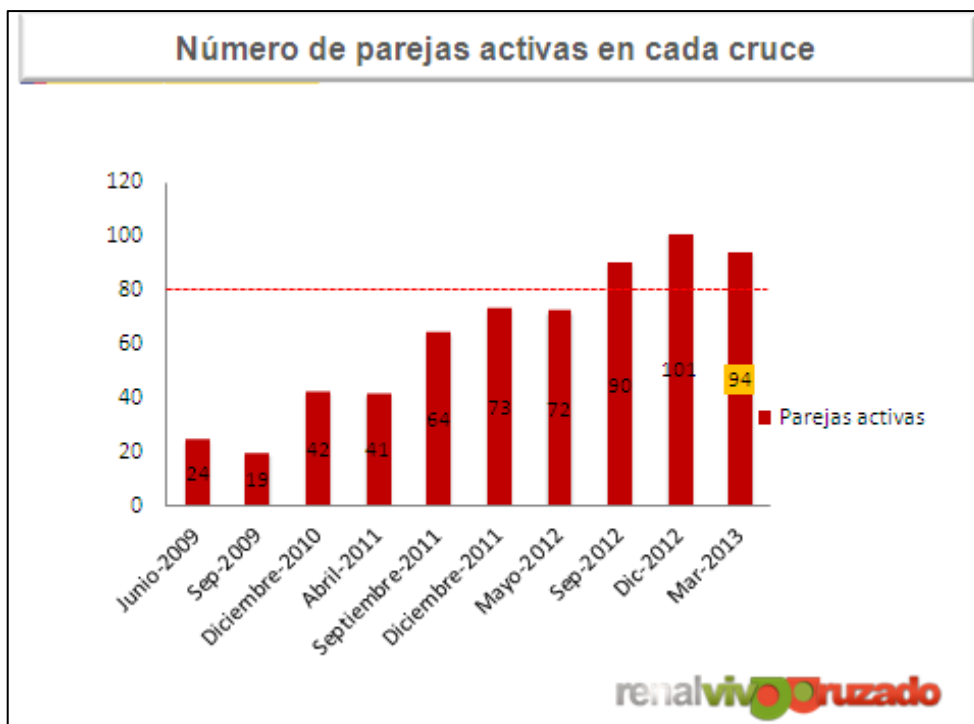


Figura 4. Número de parejas activas en los cruces realizados

Con respecto a los resultados de los cruces, desde el inicio del programa de trasplante cruzado hasta mayo de 2013 se han realizado un total de 44 trasplantes cruzados: 16 cadenas simples una de las cuales incluye donante buen samaritano y cuatro cadenas de tres trasplantes otra de las cuales incluye un donante buen samaritano.

El primer trasplante cruzado realizado en España fue con una cadena simple, tras el cruce de 24 parejas, en el año 2009. En marzo de 2013, un total de 168 parejas habían sido registradas en algún momento, manteniéndose activas 94 para el cruce de ese mismo mes. Es importante reseñar el avance producido en el primer trimestre del 2013, con 26 trasplantes realizados, que suponen un 28.5% de los 191 llevados a cabo con donante vivo en España y para ese mismo periodo.

Como ya se ha comentado previamente, diferentes grupos abogan por un número superior a las 100 parejas incompatibles incluidas en un cruce para obtener resultados óptimos. Hasta el momento actual, el número máximo de parejas activas para un cruce ha sido de 101 (en diciembre 2012), pero necesitamos que el pool aumente para incrementar las posibilidades de trasplante.

Un apunte importante es la posibilidad que ofrece la donación de un “buen samaritano”. Llamamos así a aquellas personas que deciden donar un riñón a un desconocido. El programa de donación altruista (buen samaritano) se inició en España en el año 2010¹⁸ y en el año 2011 se realizó la primera cadena de trasplantes con esta modalidad. Hasta mayo del 2013, seis receptores renales se han trasplantado gracias a la donación altruista de tres donantes “samaritanos”.

La incorporación de estos donantes ha revolucionado el trasplante cruzado por dos razones¹⁹⁻²¹: la primera es que favorecen la formación de cadenas de trasplantes más largas de menor complejidad logística. Por otro lado existe la posibilidad de realizar estas cadenas de modo no simultáneo, puesto que si la cadena se rompe en algún eslabón, no queda ningún receptor sin ser trasplantado, de aquellos cuyo donante ya haya sido nefrectomizado. (Fig. 5)

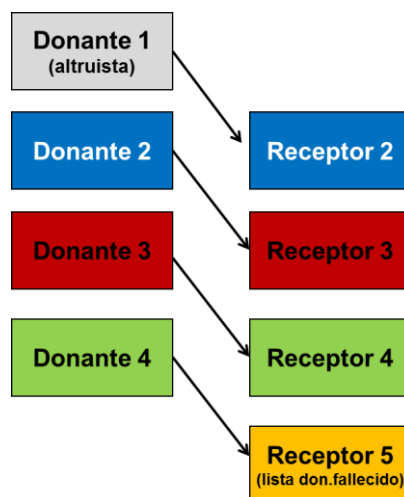


Fig. 5. Ejemplo de cadena de trasplantes iniciada con donante buen samaritano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global observatory on donation and transplantation. Disponible en: www.transplant-observatory.org Último acceso. Enero 2012
2. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;360(5):459-469.
3. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative Mortality and Long-term Survival Following Live Kidney Donation. *JAMA*. 2010;303(10):959-966
4. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation*. 1997;64(7):976-978.
5. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, De la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transplant Int*. 24 (2011) 333–343
6. Puigvert
7. United Network for organ Sharing. Disponible en www.UNOS.org. Último acceso 2011
8. Kwak JY, Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH. Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 1999; 31:344-345.
9. De Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant*. 2005;5:2302-2305
10. Ferrari P, de Klerk M. Paired kidney donations to expand the living donor pool. *J Nephrol* 2009; 22: 699–707
11. Ferrari P, Woodroffe C, Christiansen F. Paired kidney donations to expand the living donor pool: The Western Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190:700-703
12. Programa Nacional de Donación Renal Cruzada. Disponible en www.ont.es
13. Hanto RL, Reitsma W, Delmonico FL. The development of a successful multiregional kidney paired donation program. *Transplantation*. 2008;86:1744-1748
14. Roth AE, Sonmez T, Unver MU, Delmonico FL, Saidman SL. Utilizing list exchange and nondirected donation through 'chain' paired kidney donations. *Am J Transplant* 2006; 6: 2694–2705
15. Keizer KM, de Klerk M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch algorithm for allocation in living donor kidney exchange. *Transplant Proc*. 2005;37:589-591.

16. Montgomery R. A., Katznelsonb S., Bryb W. I., et al. Successful Three-Way Kidney Paired Donation with Cross-Country Live Donor Allograft Transport American Journal of Transplantation 2008; 8: 2163–2168
17. Segev DL, Veale JL, Berger JC et al. Transporting Live Donor Kidneys for Kidney Paired Donation: Initial National Results. *Am J Transplant* 2011; 11: 356–360
18. Protocolo de donante altruista. Disponible en www.ont.es
19. Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med.* 2009;360:1096-1101.
20. F. K. Butta, H. A. Gritschb, P. Schulam, ET AL. Asynchronous, Out-of-Sequence, Transcontinental Chain Kidney Transplantation: A Novel Concept. *Am J Transplant* 2009; 9: 2180–2185
21. Wallis CW, Samy KP, Roth AE , Rees M. Kidney paired donation. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 0: 1–9