



PROTOCOLO Basado en prueba cruzada virtual

ONT

06/03/2014

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 3 |
| 3. OBJETIVO Y ESQUEMA DE TRABAJO | 5 |
| 3.1 CENTROS PARTICIPANTES | 6 |
| 3.2 RECEPTORES ADSCRITOS AL PLAN | 6 |
| 3.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES | 10 |
| 3.4 ALGORITMO DE SELECCIÓN DE RECEPTOR | 11 |
| 3.5. APLICACIÓN WEB QUE SUSTENTARÁ EL PROGRAMA | 13 |
| 3.6. PROTOCOLO DE FUNCIONAMIENTO | 14 |
| 3.7. SEGUIMIENTO DEL PROGRAMA | 20 |
| 4. GRUPO DE TRABAJO. HOSPITALES | 21 |
| 5. BIBLIOGRAFÍA | 22 |

1. INTRODUCCIÓN:

Uno de los mayores retos a los que nos enfrentamos en el trasplante renal es el acceso al trasplante de pacientes con una tasa elevada de anticuerpos frente a antígenos HLA. La escasez de donantes ha motivado la búsqueda de alternativas para aumentar el pool, entre las que se encuentran la utilización de donantes en parada cardíaca y, dentro de los de muerte encefálica, donantes cada vez más añosos. Esta circunstancia dificulta aún más la búsqueda de un riñón compatible para el grupo de pacientes sensibilizados, que se traduce en largos tiempos en lista de espera y, como consecuencia, una peor calidad de vida y menor supervivencia.

Con el objetivo de aumentar las posibilidades de trasplante de este colectivo desfavorecido de pacientes, en el año 1993 se pusieron en marcha dos estrategias de acceso voluntario:

- El plan Nacional de intercambio de sueros
- El plan Nacional basado en el tipaje HLA

Aunque en un primer momento funcionaron ambos con un éxito relativo, el plan nacional de tipaje HLA lleva varios años sin ofrecer opciones de trasplante.

Con respecto al Plan Nacional de intercambio de sueros, la tasa de pacientes hiperinmunizados trasplantados dentro de este plan es del 0.3% de media anual (En los últimos años se han trasplantado entre 2 y 3 enfermos por año. Se adjunta tabla con la evolución desde su puesta en marcha (fuente ONT):

| PNH - Sueros* | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | TOTAL |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Ofertas | 15 | 21 | 20 | 25 | 21 | 36 | 35 | 38 | 33 | 39 | 21 | 21 | 24 | 21 | 19 | 17 | 18 | 9 | 13 | 16 | 462 |
| No aceptadas | 6 | 7 | 9 | 13 | 11 | 16 | 22 | 26 | 18 | 23 | 12 | 12 | 10 | 12 | 8 | 12 | 8 | 4 | 8 | 12 | 249 |
| Aceptadas | 9 | 14 | 11 | 12 | 10 | 20 | 13 | 12 | 15 | 16 | 9 | 9 | 14 | 9 | 11 | 5 | 10 | 5 | 5 | 4 | 213 |
| Tx H3 | 4 | 5 | 5 | 7 | 5 | 13 | 6 | 4 | 9 | 10 | 4 | 3 | 6 | 3 | 6 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 102 |
| Tx no H3 | 5 | 6 | 6 | 5 | 4 | 5 | 5 | 3 | 5 | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 7 | 1 | 1 | 2 | 82 |
| no Tx | | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 |
| A: Aceptado-Reoferta | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| NT:reoferta-Tx otro Hosp. | | | | | | 1 | | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | 3 |
| N: No viable para Tx | | | | | | 1 | 1 | 4 | | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 17 |
| R: Aceptado-Retirada oferta | | | | | | | 1 | | | 2 | | | | | | | | 1 | 1 | | 5 |
| Devoluciones | 3 | | 10 | 9 | 8 | 5 | 7 | 2 | 3 | 4 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | | 1 | 1 | | 1 | 65 |
| Intento Devol. | | | | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | | 1 | | | | | | | | 17 |
| *Tasa de anticuerpos >90%. Se inicia en 1993, realizándose el primer intercambio de sueros en Julio 1993. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Estos datos, por sí solos, ponen de manifiesto la necesidad de buscar estrategias alternativas para aumentar las opciones de trasplante a este colectivo pero, más aún, si los enfrentamos a los aproximadamente 100 pacientes que anualmente cumplen criterios para ser incluidos en un plan nacional (aquellos con tasa de anticuerpos superior al 90%).

Por otro lado, desde la puesta en marcha de estos planes, se ha avanzado enormemente en el estudio de los aspectos inmunológicos del trasplante tales como: la caracterización inmunológica de donantes y receptores, las técnicas utilizadas para evaluar la sensibilización de los receptores en lista de espera, el rechazo del injerto en sus diferentes modalidades y su tratamiento, etc.

La conclusión es que consideramos necesaria una aproximación a este problema de una forma que se adecúe a la realidad actual.

Por este motivo, desde la Organización Nacional de Trasplantes se presentó una propuesta ante el grupo de trabajo de HLA de la Sociedad Española de Inmunología en mayo de 2013. Dicha propuesta basada en el Cross match virtual, fue aceptada por los inmunólogos presentes y, gracias a su inestimable colaboración, se difundió al resto de inmunólogos que trabajan en trasplante.

Con este apoyo en los aspectos inmunológicos, base para una iniciativa de estas características, elevamos la propuesta al Consejo Interterritorial de Trasplantes (aprobada el 18 de junio de 2013) y a los Servicios de Nefrología de los centros trasplantadores del territorio nacional, para crear un grupo de trabajo.

Este grupo de trabajo, de carácter voluntario, está formado por nefrólogos, inmunólogos y coordinadores de trasplante de aquellos centros con programa de trasplante renal que deseen participar en el programa. El objetivo del grupo es elaborar una estrategia que incremente el acceso al trasplante al paciente hiperinmunizado, basada en la prueba cruzada virtual entre un donante y un pool de receptores sensibilizados asociado a un modo de trabajo común.

2. JUSTIFICACIÓN:

La prueba cruzada virtual comenzó a utilizarse con los primeros programas de intercambio renal entre donantes vivos (los programas de trasplante cruzado) y se ha generalizado en todo el mundo, con excelentes resultados.

Por otro lado, existen experiencias que hablan a favor de la utilización de la prueba cruzada virtual en trasplante de cadáver, como base de la distribución de órganos y experiencias muy positivas específicamente en trasplante a receptores hiperinmunizados (como el algoritmo de la Universidad de Emory), si bien se trata de series pequeñas de pacientes.

La experiencia de España en prueba cruzada virtual a nivel Nacional está basada en el Programa de Trasplante Cruzado. Este programa, que se inició en el año 2009, se fundamenta en un algoritmo matemático que detecta posibles intercambios entre los donantes de parejas donante-receptor incompatible. La selección de las nuevas parejas se basa en el cruce entre el tipaje de los donantes y la ausencia de anticuerpos anti HLA entre los receptores, con grupo compatible. Una vez realizada la prueba cruzada virtual, se establece un score de priorización para no penalizar al grupo sanguíneo O y para facilitar el trasplante al receptor inmunizado.

Para poder llevar a cabo la prueba cruzada virtual, se decidió por consenso entre los inmunólogos pertenecientes a los centros adscritos al programa la obligatoriedad de tipar al donante para HLA clase I (A, B, Cw) y clase II (DR, DQB1). En el caso del receptor se planteó como necesaria la realización de técnicas de fase sólida para detectar aquellos anticuerpos HLA donante específicos que se introducirán como prohibidos en el algoritmo.

En la priorización y para favorecer en la medida de lo posible al paciente sensibilizado, se incorporó la fórmula de probabilidad de Matching utilizada por el grupo de Holanda (1-PRA)*(donantes compatibles/pool de donantes)

Para homogeneizar criterios en cuanto a la realización del PRA y poder dar a sí un valor a nivel de sensibilización frente a antígenos HLA, se decidió por consenso utilizar el PRA calculado para clase I.

Resultados del programa nacional de trasplante renal con donante vivo cruzado (fuente ONT):

En el año 2009, el plan comenzó con 8 centros adscritos al programa, 42 parejas activas y un algoritmo llevado a cabo de forma manual. Desde el año 2011 funciona un software para la aplicación del algoritmo matemático y se han incorporado nuevos centros (en la actualidad 22). Asimismo el número de parejas activas en el plan ha aumentado hasta las 85 de media en cada cruce. A continuación se detalla el número de trasplantes por año:

| AÑO | TX REALIZADOS |
|-------------|----------------------|
| 2009 | 2 |
| 2010 | 0 |
| 2011 | 7 |
| 2012 | 16 |
| 2013 | 41 |

3. OBJETIVO Y ESQUEMA DE TRABAJO:

El programa pretende mejorar el acceso al trasplante renal del receptor altamente sensibilizado a nivel nacional, **utilizando la prueba cruzada virtual**.

Protocolo de funcionamiento:

El programa nacional de acceso al trasplante de receptores hiperinmunizados (en adelante, PATHI) se divide en diferentes apartados:

- Centros participantes
- Receptores adscritos al plan
- Características de los donantes
- Aplicación web que sustentará el programa nacional a pacientes hiperinmunizados
- Esquema de funcionamiento
- Seguimiento del programa

3.1 CENTROS PARTICIPANTES:

La participación en el programa nacional de trasplante a pacientes hiperinmunizados será de carácter voluntario, si bien son necesarios una serie de requisitos:

- Podrán participar todos aquellos centros **autorizados para trasplante renal de cadáver**, según el *Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad*.
- El centro que desee participar deberá **aceptar el modo de trabajo** que se desarrolla en el presente documento y **cumplir con las responsabilidades** derivadas de su adscripción al plan
- Designará un **nefrólogo o coordinador**, responsable en el centro de los aspectos administrativos, logísticos y de distribución, y un **inmunólogo** responsable de la información inmunológica de aquellos receptores adscritos al plan.

3.2. RECEPTORES ADSCRITOS AL PLAN:

Criterios de inclusión: Podrán beneficiarse del plan nacional de trasplante a pacientes hiperinmunizados aquellos receptores que cumplan los siguientes criterios:

3.2.1 Pertener a la lista de espera activa de trasplante renal de un centro adscrito al programa.

3.2.2 Criterios inmunológicos:

3.2.2.1 Cifra de anticuerpos reactivos frente a un panel de antígenos HLA (en adelante PRA): Debido a que el porcentaje de PRA se basa en el número de células que dan reacción positiva, el término %PRA utilizado como un indicador del nivel de aloinsensibilidad puede dar lugar a enormes diferencias entre unos centros y otros que utilicen paneles celulares diferentes que consigan diferentes niveles de PRA con el mismo suero.

Por esta razón y para evaluar mejor la probabilidad de una prueba cruzada positiva (debido a DSA tanto para HLA clase I como clase II), se considera más adecuada la utilización del PRA calculado (también llamado virtual) utilizando un pool de muestras cedido por el hospital de Albacete, junto a una fórmula para su cálculo. Este pool se ampliará con los tipajes de los donantes que se oferten al PATHI.

Para el cálculo de PRA se considerará HLA de clase I (A, B, Cw) y II (DRB1, DQB1) de forma conjunta. (Se podrá incluir receptores que solo tengan anticuerpos frente a clase II, siempre que cumplan el criterio umbral de PRA

CRITERIO DE INCLUSIÓN (PRA CALCULADO):

- Se establece como umbral para participar en el PATHI, un PRA calculado >98%
- Son necesarias al menos dos determinaciones de luminex separadas un plazo de al menos 3 meses.
- La antigüedad de los estudios de luminex no será superior a un año previo a la entrada del receptor en el programa
- Se considerará HLA de clase I (A, B, Cw) y II (DRB1, DQB1) de forma conjunta para el cálculo del PRA (Se podrá incluir receptores que solo tengan anticuerpos frente a clase II, siempre que cumplan el criterio umbral de PRA)
- Se utilizará la fórmula facilitada por Jesús Ontañón para el cálculo del PRA

3.2.2.2. Anticuerpos frente a antígenos HLA:

Para una correcta selección de un receptor frente a un determinado donante será necesario que la información referente a los anticuerpos frente a antígenos HLA esté **actualizada** y sea **completa**, de tal forma que se minimice en la medida de lo posible un resultado de prueba cruzada real positiva con una virtual negativa. Para ello, será necesario que los anticuerpos en el receptor, medidos por técnicas de ensayo en fase sólida (luminex) incluyan las **especificidades A; B; CW; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1**. El umbral de MFI que se informa como positivo para estos anticuerpos, es variable dependiendo del laboratorio de histocompatibilidad, motivo por el cual, no se establece un punto de corte. Cada centro hará una labor previa en la que considerará, en cada receptor, qué anticuerpos considera positivos (ya sea por positividad e el luminex o porque, sin ser claramente positivos, reaccionan frente a antígenos HLA del donante de un trasplante previo) y serán los que se incluyan, tanto para el cálculo del PRA como para la prueba cruzada virtual.

ANTICUERPOS FRENTE A ANTÍGENOS HLA:

- Será necesario que los anticuerpos en el receptor, medidos por técnicas de ensayo en fase sólida, incluyan las especificidades A; B; CW; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1.
- Cada centro incluirá aquellos anticuerpos que considera positivos para un determinado receptor, en base a la experiencia de su laboratorio.
- La actualización de la información inmunológica relevante para la selección del receptor se llevará a cabo de forma anual, salvo cuando ocurra un evento susceptible de inmunización, en cuyo caso se realizará una medición extra.

3.2.2.3. Nomenclatura a utilizar para especificar los anticuerpos frente a antígenos HLA:

La nomenclatura que se utilice será incluida en el software de prueba cruzada virtual, para que el cruce entre el donante y el pool de receptores se realice de manera automática.

Por otro lado y, para evitar confusiones, se utilizará la misma nomenclatura para todos los *loci* y en todos los centros, tanto para la inclusión de anticuerpos frente a antígenos HLA como para el tipaje de donantes y receptores.

NOMENCLATURA:

Todos los centros utilizará la misma nomenclatura, que se incluirá en la aplicación informática que sustente el programa, tanto para la determinación de anticuerpos en los receptores como para el tipaje de donantes y receptores.

3.2.2.4. Tipaje del receptor:

Los receptores incluidos en el PATHI, serán tipados para las especificidades HLA A; B y DR. En todo caso, la aplicación informática permitirá incluir, si el centro desea realizarlo, las especificidades CW y DQB1

3.2.3. Otros criterios necesarios para la inclusión de un receptor en PATHI y su correcta selección-priorización:

TIEMPO EN DIÁLISIS:

Para que un receptor hiperinmunizado pueda ser incluido en el programa PATHI será necesario que lleve un periodo mínimo de 1 año en diálisis, desde la última fecha de inicio de este tratamiento sustitutivo renal.

A continuación, se detallan las variables que deberán ser cumplimentadas por los responsables del PATHI en los centros adscritos al plan, para una correcta selección y, en caso necesario, priorización del receptor:

| |
|--|
| Nombre y Apellidos |
| DNI/NSS |
| Centro hospitalario |
| CCAA de trasplante |
| CCAA de residencia |
| Fecha de inclusión |
| Edad (fecha nacimiento) |
| Sexo |
| Grupo sanguíneo |
| Estado del receptor (activo, exclusión temporal, exclusión definitiva, trasplantado) |
| Causa de IRC |
| Causa de inmunización (transfusión, embarazo, trasplante previo) |
| Número de trasplante |
| Fecha de inicio de diálisis |
| Tiempo total en diálisis (excluyendo los periodos de trasplante) |
| Tipaje HLA |
| Anticuerpos (fecha de actualización) |
| PRA calculado (fecha) |
| Actualización PRA calculado (fecha) |
| Código de inmunología |

3.2.4. Receptores infantiles:

Para este programa, se considera receptor infantil, aquel de edad <16 años. Los receptores infantiles que cumplan criterios inmunológicos podrán ser incluidos en el plan y se les dará prioridad sobre los adultos, en caso de existir un donante compatible.

3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES:

Los centros adscritos al plan de hiperinmunizados cruzarán cada donante en muerte encefálica que cumpla los criterios establecidos en el protocolo con el pool de receptores hiperinmunizados.

3.3.1. Características de los donantes:

Se ofertará al plan de hiperinmunizados uno de los **riñones de aquellos donantes adultos** (para este plan se considerará adulta a toda persona con 18 años cumplidos) **con edad ≤ 70 años**, siempre el donante tenga **dos riñones válidos para trasplante** y no entre en conflicto con el plan de priorización de páncreas-riñón.

Se excluirán de la oferta al plan de hiperinmunizados aquellos donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C o para el virus de la hepatitis B.

3.3.2. Variables necesarias del donante para el cruce:

A continuación, se detallan las variables que deberán ser incluidas en el registro, para una correcta selección y, en caso necesario, priorización del receptor. El tipaje HLA del donante será incluido por el inmunólogo responsable del centro que tenga o sea de referencia para el donante e incluirá los locus A; B; Cw; DRB1; DRB3; DRB4; DRB5 y DQB1. El DQA será un campo calculado mediante fórmula de frecuencias por desequilibrio de ligamiento. El resto de la información será cumplimentado por el coordinador hospitalario del centro que tenga el donante o por el personal de la ONT en función de la política habitual de funcionamiento en los procesos de donación.

| |
|----------------------------|
| Nombre y apellidos |
| DNI/número de la S social |
| Centro hospitalario |
| CCAA donación |
| Fecha donación |
| Fecha de nacimiento (edad) |
| Sexo |
| Grupo sanguíneo |

| |
|---|
| |
| Causa de muerte |
| HLA para locus A, B, CW, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQB1 |

3.4. SELECCIÓN DE RECEPTOR:

El programa de trasplante a receptores hiperinmunizados se basa en un pool de receptores hipersensibilizados al que se enfrenta un donante fallecido. El siguiente algoritmo de selección y priorización se llevará a cabo mediante un software que llevará incorporado una formulación matemática para la realización de una prueba cruzada virtual.

3.4.1. Algoritmo de selección: Para la selección se tendrán en cuenta las variables:

- Grupo sanguíneo de donante
- Grupo sanguíneo de receptor
- Tipaje HLA del donante (se utilizan las variables Antígenos HLA en el donante que son 12 en total: A1; A2; B1; B2; Cw1; Cw2; DR1; DR2; DQ1; DQ2)
- Tipaje HLA del receptor (igual que para donante)
- Listado de antígenos prohibidos del receptor (para las especificidades HLA planteadas en la variable anterior)
- Edad del receptor

ALGORITMO DE SELECCIÓN:

- **Grupo sanguíneo compatible**
- **Ausencia de especificidades prohibidas** en el receptor para antígenos HLA del donante.
- **Edad:**
 - Los receptores de edad ≥ 60 años se combinarán con donantes de edad ≥ 50 años
 - Los receptores infantiles se combinarán con donantes de edad < 55 años

3.4.2. Algoritmo de priorización:

En caso de existir más de un receptor compatible con un determinado donante (en base a los criterios establecidos en el algoritmo de selección) se establecerá un mecanismo de puntuación en base al grupo sanguíneo (isogrupo frente a compatible para equiparar las opciones de trasplante de los receptores en función de su grupo sanguíneo), adecuación de edad donante-receptor, tiempo en diálisis y de localización, éste último para minimizar el tiempo de isquemia y facilitar la gestión de la devolución.

ALGORITMO DE PRIORIZACIÓN:

- **Grupo sanguíneo:**
 - Receptor isogrupo: 30 puntos
 - Receptor compatible: 0

- **Edad:**
 - Receptor con edad ≤ 5 años por encima de la edad del donante: 15 puntos
 - Receptor con edad 6 años mayor que el donante: 14 puntos
 - Receptor con edad 7 años mayor que el donante: 13 puntos
 - Receptor con edad 8 años mayor que el donante: 12 puntos
 - Receptor con edad 9 años mayor que el donante: 11 puntos
 - Receptor con edad 10 años mayor que el donante: 10 puntos
 - ...
 - Receptor con edad ≥ 20 años superior al donante: 0 puntos

- **Tiempo en diálisis:**
 - 0.5 puntos por mes en diálisis (desde la fecha de última entrada en diálisis)
Ej. 5 años en diálisis equivalen a 30 puntos

- **Localización del hospital del receptor:**
 - Si el hospital donante está en la misma comunidad autónoma que el del receptor seleccionado: 15 puntos

3.5. APLICACIÓN WEB QUE SUSTENTARÁ EL PROGRAMA NACIONAL A PACIENTES HIPERINMUNIZADOS:

La ONT dispondrá de una **aplicación Web** que permitirá el registro de receptores de la lista de espera hiperinmunizados por un lado y de donantes en muerte encefálica. Ambos registros cumplirán con los requisitos de la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*.

Una vez un centro se adscriba al Programa, la ONT facilitará acceso al registro de pacientes hiperinmunizados a los responsables nefrólogo/coordinador/inmunólogo de cada centro y/o personas delegadas por los mismos.

3.5.1. Funciones del programa informático:

1. Recopilar la **información** necesaria para la **valoración** de los receptores y el cruce con los posibles donantes.
2. Identificar las **combinaciones** posibles para un donante concreto por criterios de selección establecidos y aplicar los criterios de priorización en los casos de donantes con más de un posible receptor. Para ello, se aplicará electrónicamente un algoritmo que representará el proceso de toma de decisiones.
3. Facilitar un código identificativo a cada receptor y cada donante
4. Registrará tanto receptores y donantes incluidos en la aplicación como las opciones de trasplante para cada donante y la elección realizada, que posibilitará la realización de **auditorías** de proceso.

3.5.2. Funciones y responsabilidades de los usuarios:

- A nivel hospitalario: habrá dos tipos de perfil de usuario (que pueden ser la misma persona):
 - Responsable de inclusión y actualización de la información referente a los receptores hiperinmunizados: Coordinador, nefrólogo, inmunólogo...
 - Tendrá acceso a los registros de los receptores hiperinmunizados de su centro.
 - Introducirá los nuevos casos y se encargará de modificar y/o actualizar datos en caso necesario
 - Será responsable de mantener la lista de espera de su centro actualizada, tal y como se estipula en el presente protocolo.

- Responsable de la inclusión de a información referente a un donante concreto y selección del receptor:
 - Tendrá acceso a los datos de los donantes que haya incluidos previamente en su centro, en modo consulta
 - Será el encargado de introducir en la aplicación los datos de un nuevo donante necesarios para la realización de la prueba cruzada virtual.
 - Será responsable de realizar la búsqueda de un posible receptor compatible, por lo que tendrá acceso, en modo consulta, a la información referente a los receptores seleccionados de este donante concreto, con la puntuación correspondiente.
- A nivel ONT: Las personas encargadas del programa nacional para pacientes hiperinmunizados tendrá acceso a toda la información incluida en la aplicación, tanto en modo consulta como para incluir o modificar datos.
 - Sus funciones serán las siguientes:
 - Mantenimiento de la aplicación
 - Apoyo a los usuarios hospitalarios en la inclusión o modificación de la información
 - Depuración de las bases de datos
 - Realización de auditorías periódicas
 - Elaboración de informes de resultados
 - Oferta del riñón al receptor seleccionado, logística de transporte
 - Gestión de devolución de riñones trasplantados dentro del PATHI

3.6. PROTOCOLO DE FUNCIONAMIENTO:

3.6.1. Recogida de información sobre los receptores:

Los centros hospitalarios que participen en el programa serán responsables de mantener actualizada la información referente a sus receptores hiperinmunizados

- La información referente a los receptores en lista de espera del programa de hiperinmunizados se registrará en una aplicación web *ad hoc*.
- La actualización de la información inmunológica relevante para la selección del receptor se llevará a cabo de manera anual, salvo cuando ocurra un evento potencialmente sensibilizador, en cuyo caso se realizará una actualización extra.
- El centro hospitalario será responsable de la inclusión de los receptores y de su actualización en los plazos establecidos. Para tal fin, recibirá colaboración por parte del personal de la ONT, que se encargará además de depurar la información y mantener la aplicación preparada para su correcto funcionamiento

3.6.2. Donantes:

Se ofertarán al plan de hiperinmunizados uno de los riñones de aquellos donantes adultos (para este plan se considerará adulta a toda persona con 18 años cumplidos) con edad ≤ 70 años, siempre el donante tenga dos riñones válidos para trasplante y no entre en conflicto con el plan de priorización de páncreas-riñón.

Se excluirán de la oferta al plan de hiperinmunizados aquellos donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C o para el virus de la hepatitis B.

3.6.3. Cruce de donante con pool de receptores hiperinmunizados:

Cuando un hospital que participa en el plan (o pertenece a un centro de trasplante renal adscrito al programa) tiene un donante en muerte encefálica, que cumple los criterios establecido, ofertará uno de sus riñones al plan de hiperinmunizados. Para ello, **el coordinador informará al personal de la ONT de los datos de caracterización del donante** (a través de la aplicación o telefónicamente) **e informará al inmunólogo, con la mayor celeridad posible para que el inmunólogo realice el tipaje del donante y no se retrase el procedimiento.**

El inmunólogo responsable en el centro donante o centro de referencia de trasplante renal, una vez realizado el tipaje del donante entrará en la aplicación, buscará la información correspondiente al registro de dicho donante (incluida previamente por el coordinador del centro o por la ONT, en función de la política de trabajo habitual) e introducirá la información correspondiente a los locus HLA establecidos en el programa.

Acto seguido, le pedirá a la aplicación que cruce los datos de este donante con el pool de receptores y obtendrá un listado de resultados (tanto en caso afirmativo como negativo). En caso de obtener más de un receptor, elegirá aquel que tenga una mayor puntuación, en base a los criterios decididos en el programa. Tendrá acceso, en todo caso, a toda la información referente a los receptores seleccionados, para una mejor evaluación del resultado.

3.6.4. Información de resultado del cruce:

Una vez seleccionado un posible receptor, el inmunólogo contactará con el nefrólogo y el coordinador de trasplantes de su centro, para informarle del resultado e informarán a la oficina de coordinación de la ONT, de la existencia de un posible receptor.

3.6.5. Envío de riñón y prueba cruzada:

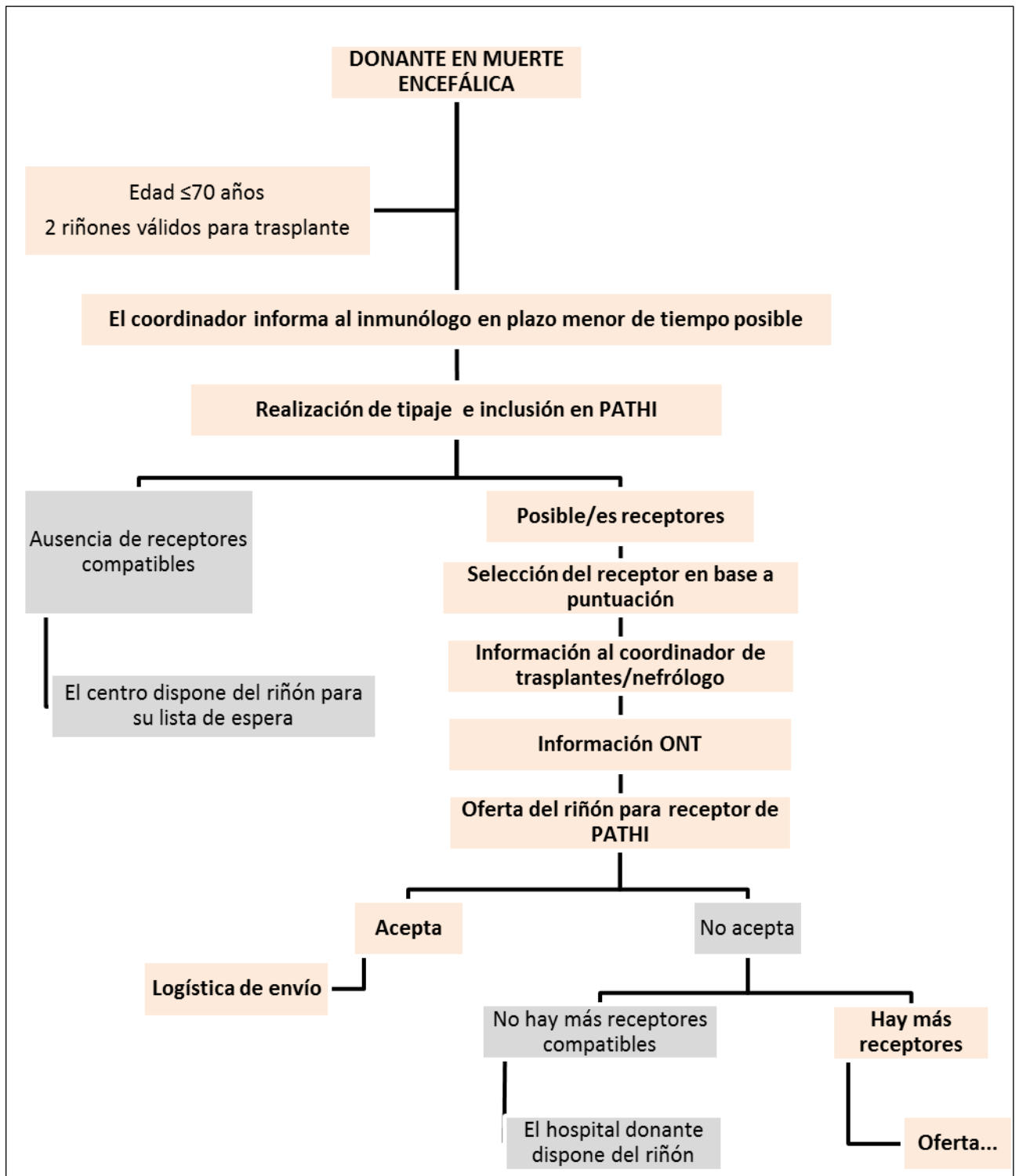
Desde la ONT se establecerá comunicación con el servicio de nefrología del hospital donde se encuentre el receptor. En caso de no existir contraindicación se procederá a articular la

logística interhospitalaria necesaria para que se pueda realizar el intercambio, facilitando así la tarea del laboratorio de recepción.

3.6.6. Trasplante:

Si la prueba cruzada es negativa, se procederá a realizar el trasplante.

PROCEDIMIENTO:



3.6.7. Devolución:

- La devolución debe realizarse con el **primer donante** (que surja en el hospital deudor o en hospitales de los que sea referencia) **con dos riñones válidos para trasplante**, cuando la oferta de uno de ellos al plan de hiperinmunizados no ha dado resultados y no tenga que ceder un riñón al plan de páncreas riñón (u otros combinados).

Esto no impide que un centro realice la devolución renal con un donante del que disponga de un único riñón para trasplante (siempre que sea considerado válido)

- Será posible la intervención de la CCAA para ampliar las posibilidades de devolución compensando, por ejemplo, entre dos centros de la misma CCAA o en el caso de devoluciones por páncreas- riñón. En estos casos, si es posible gestionarlo desde la CCAA, se acepta siempre que se informe debidamente a todos los implicados (hospitales y ONT)
- El caso de trasplante a un **receptor infantil (<16años), no generará deuda**
- Deuda saldada:
 - Se entiende por deuda saldada cuando se haya devuelto un riñón al hospital que lo cedió para un hiperinmunizado.
 - Teniendo en cuenta que la devolución se llevará a cabo con el primer donante con dos riñones válidos para trasplante, puede ocurrir que el centro receptor no tenga pacientes compatibles (por grupo sanguíneo u otras características del donante), por lo que este centro podrá no aceptar la oferta de devolución hasta en tres ocasiones. Al cuarto intento fallido se dará la deuda por saldada.
 - El personal de la ONT se encargará de gestionar dicha devolución.

3.6.8. Situaciones especiales:

3.6.8.1. Cuando en destino la prueba cruzada real es positiva para el receptor hiperinmunizado seleccionado se actuará como hasta ahora se está haciendo:

- Siempre que sea posible el riñón será enviado de vuelta al centro generador
- En caso de que las condiciones de logística y tiempo de isquemia no lo permitan, se trasplantará a otro receptor de la lista de espera, y generará deuda.
- Si la prueba cruzada real es positiva para un receptor dado y hay otro posible receptor hiperinmunizado compatible, se realizará la oferta para este segundo, siempre que la logística y el tiempo de isquemia lo permitan (se consultará al equipo receptor). En el caso de poder ofertar a un segundo receptor

hiperinmunizado, si finalmente se trasplanta, el centro que generaría la deuda, sería el centro que ha trasplantado a este segundo receptor.

3.6.8.2. Si un riñón enviado para el plan de intercambio finalmente no llega a trasplantarse por no considerarse válido en hospital de destino:

- Siempre que sea posible el riñón será enviado de vuelta al centro generador
- En caso de que las condiciones de logística y tiempo de isquemia no lo permitan, se desechará el riñón y no generará deuda

3.6.9. Incumplimiento de las normas de funcionamiento del programa:

El programa nacional de trasplante a pacientes hiperinmunizados es voluntario y depende del trabajo en equipo de los centros implicados y de las oficinas de coordinación. El incumplimiento de las reglas establecidas supondrá una alteración en su funcionamiento y, por tanto, un riesgo importante de cierre del mismo.

El incumplimiento de las normas puede darse en dos aspectos:

3.6.9.1. No oferta de riñones al plan de hiperinmunizados:

- Si se trata de una primera vez se dará al centro un aviso, y se permitirá justificación. En caso de que el centro incumpla la oferta en una segunda ocasión, se acuerda la **exclusión del programa durante al menos tres meses, periodo tras el cual el centro deberá solicitar la entrada de nuevo en el programa**. Pese a la exclusión del programa por incumplimiento, si el centro tiene deudas, las mantendrá.
- No envío de un riñón inicialmente ofertado al PATHI y aceptado: Se actuará de igual forma que en caso de anterior.

3.6.9.2. Devoluciones

- En el caso de no devolver el riñón, se acuerda que si se trata de la primera vez, se dará un aviso, y si se reincide, se excluirá al centro del programa hasta que salde la deuda. En este momento, el centro podrá solicitar de nuevo su entrada en el plan.

3.6.9.3. Otros incumplimientos:

- Las situaciones conflictivas concretas, que no se incluyan en los apartados comentados, se derivarán al Comité de Conflictos de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial.

3.7. SEGUIMIENTO DEL PROGRAMA:

Los responsables del grupo de trabajo se reunirán periódicamente (1 año) para evaluar el funcionamiento de los distintos apartados del plan y plantear áreas de mejora. Para ello, la ONT informará periódicamente de los resultados del programa y realizará las auditorías correspondientes.

4. CENTROS PARTICIPANTES:

| CCAA | CENTRO |
|------------------------|------------------------------|
| CATALUÑA | FUNDACION PUIGVERT |
| | H. DEL MAR |
| | VALL DE HEBRON |
| | CLINIC I PROVINCIAL |
| | BELLVITGE |
| | GERMANS TRIAS I PUJOL |
| CANTABRIA | M. VALDECILLA |
| CASTILLA LEON | CHU SALAMANCA |
| | C. VALLADOLID |
| C. VALENCIANA | DR. PESSET |
| | LA FE |
| GALICIA | CHUAC |
| | CHU SANTIAGO |
| MADRID | CLÍNICO SAN CARLOS |
| | RAMON Y CAJAL |
| | F. JIMÉNEZ DIAZ |
| | 12 DE OCTUBRE |
| | H. PUERTA DE HIERRO |
| | LA PAZ |
| | H. GREGORIO MARAÑÓN |
| P. VASCO | H. DE CRUCES |
| C. BALEAR | H. SON ESPASSES |
| ARAGON | H. MIGUEL SERVET |
| MURCIA | H. V. ARRIXACA |
| CATILLA LA MANCHA | H. U. ALBACETE |
| CANARIAS | H. UNIVERSITARIO DE CANARIAS |
| PRINCIPADO DE ASTURIAS | H. C. ASTURIAS |
| EXTREMADURA | H. I. CRISTINA |
| LA RIOJA | H. SAN PEDRO |

BIBLIOGRAFÍA:

- Tait BD, Süsal C, Gebel M, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 19-47
- Bray RA, Nolen JD, Larsen C, et al. Transplanting the highly sensitized patient: the emory algorithm. *Am J Transplant* 2006; 6:2307-2315
- Bingaman AW, Murphey CL, Palma-Vargas J, Wright F. A virtual crossmatch protocol significantly increases access of highly sensitized patients to deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1864-1868
- Gupta A, Iveson V, Varaganam M, et al. Pretransplant donor-specific antibodies in cytotoxic negative crossmatch kidney transplants: are they relevant? *Transplantation* 2008; 85:1200-1204
- Cecka. Calculated PRA (cPRA): The new Measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant* 2010; 10:26-29
- Cecka JM, Kucheryavaya AY, REinsmoen NL, Leffell MS. Calculates PRA: Initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive cross matches. *Am J Transplant* 2011; 11: 719-724
- Ferrari P, Fidler S, Holdsworth, et al. High transplant rates of highly sensitized recipients with virtual crossmatching in kidney paired donation. *Transplantation* 2012; 94: 744-748
- Amico P, Hönger Gideon, Steiger J, Schaub S. Utility of the virtual crossmatch in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;8; 14: 656-661
- Van den Berg-Loonen E, Billen E, Voorter C, et al. Clinical relevance of pretransplant donor directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients. *Transplantation* 2008; 85: 1086-1090
- Protocolo Nacional de donación cruzada. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>
- Segev D, Centry S, Warren D, et al. Kidney Paired Donation and Optimizing the Use of Live Donor Organs. *JAMA*, 2005; 293: 1883-1890
- Roodnata JI, Kal-van Gestela JA, Zuidemaa W, A. et al. Successful Expansion of the Living Donor Pool by Alternative Living Donation Programs. *Am J Transplant* 2009; 9: 2150–2156