



ONT - FONDA EL REINO
Calle de Toledo 11, 1º planta
28014 Madrid, España
Tel: +34 91 520 00 00

JUNIO 2023*
ONT

*Modificado en marzo de 2024

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. OBJETIVO Y ESQUEMA DE TRABAJO	4
3.1. CENTROS PARTICIPANTES	5
3.2. RECEPTORES ADSCRITOS AL PLAN	5
3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES	9
3.4. SELECCIÓN DE RECEPTOR.....	10
3.5. APLICACIÓN WEB QUE SUSTENTARÁ EL PROGRAMA NACIONAL A PACIENTES HIPERINMUNIZADOS	12
3.6. PROTOCOLO DE FUNCIONAMIENTO.....	13
3.7. SEGUIMIENTO DEL PROGRAMA	17
4. CENTROS PARTICIPANTES	18
ANEXO I	19
ANEXO II	22
BIBLIOGRAFÍA.....	24

Importante: información sobre esta versión del protocolo

En la reunión de centros de trasplante renal celebrada el de marzo de 2024, se tomaron algunos acuerdos que afectan al procedimiento de asignación de órganos en PATHI, que entraron en vigor a lo largo del mismo año. En concreto, se acordó: eliminar el requisito de no haber recibido ofertas para que un paciente reciba puntos extra (punto 3.2.2); modificar el algoritmo de priorización para contemplar la cesión de ambos riñones a pacientes de PATHI en algunas circunstancias (punto 3.4.2); y extender a 70 años de la edad límite para los donantes en asistolia. Estas enmiendas se incorporan como anotaciones al protocolo de junio de 2023 hasta la elaboración de una nueva versión.

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 ha sido 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, pusieron 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 (formado por nefrólogos, inmunólogos, coordinadores de trasplante y personal de la Organización Nacional de Trasplantes), trabajó durante varios meses en el desarrollo del presente protocolo, con el objetivo de incrementar el acceso al trasplante al paciente hiperinmunizado, a través de una estrategia basada en la prueba cruzada virtual entre un donante y un pool de receptores sensibilizados.

El presente protocolo ha sido presentado en el Consejo Interterritorial de Trasplantes celebrado el 18 de marzo de 2014, iniciándose la vigencia del mismo hasta la próxima reunión de evaluación de su funcionamiento.

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 es 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 Pertenecer 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 alosenibilidad 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). Inicialmente se utilizó para un pool de muestras cedido por el Hospital de Albacete, junto a una fórmula para su cálculo. Actualmente el pool de los tipajes que se utilizan para el cálculo procede de los donantes que se han ido ofertando al PATHI a lo largo de los años.

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 $\geq 98\%$.
- **EXCEPCIONES:**
 1. Los pacientes con PRA del 100% que lleven $\geq$ dos años en el programa y que no hayan recibido oferta durante este tiempo, se les otorgará una priorización extra: Se podrá retirar del programa las especificidades prohibidas que se consideren oportunas (a decidir por el equipo en base a su experiencia y a los riesgos a asumir respecto a valor de MFI, fijación de complemento de los anticuerpos en cuestión, etc.). Esta modificación implicará previsiblemente un descenso del PRA por debajo de 98% pero el programa permitirá que, estos pacientes en concreto, se mantengan activos. *(Acuerdo junio 2019)*
 2. Aquellos pacientes que reciban desensibilización y como consecuencia se puedan retirar ciertos DSA del programa, recibirán priorización sobre el resto de pacientes. Será la ONT quien marque el inicio de desensibilización (a petición del equipo de trasplante) para que se establezca la prioridad sobre el resto de pacientes. *(Acuerdo junio 2019)*
 3. Las puntuaciones extras en los casos anteriormente descritos, queda recogida atendiendo a la siguiente tabla *(Acuerdo junio 2019, se sustituye texto por tabla en junio 2023)*:

	Puntuación	Retirada de DSA	Mantenimiento en PATHI si cPRA<98%
cPRA100% $\geq$ 2 años*	200	SI	SI
Desensibilización	0	SI	SI
Desensibilización + cPRA100% $\geq$ 2 años*	300	SI	SI

- 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.

* En la reunión de centros de trasplante renal celebrada en marzo de 2024, se aprueba eliminar un requisito previo de no haber recibido ofertas del programa PATHI.

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 en 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 utilizarán 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:

En éste apartado hay que tener en cuenta que, para los pacientes extranjeros, la permanencia del año en diálisis para ser incluido en el plan, debe de ser de un año en diálisis en España.

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 (en España), desde la última fecha de inicio de este tratamiento sustitutivo renal.

En los casos de pacientes trasplantados de vivo en pre diálisis que realizan fracaso renal agudo, deberán esperar un año tras el trasplante fallido para entrar en el programa (Acuerdo junio 2019)

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 <18 años (Acuerdo reunión trasplante renal 2019). 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 u otro trasplante combinado que precise de uno de los riñones (**Acuerdo marzo 2017**).

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.

La valoración de donantes procedentes de asistolia controlada es aceptada por el grupo de trabajo en marzo de 2018, y la información referente al funcionamiento con éste tipo de donantes viene recogida en el ANEXO I.

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 Seguridad 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
- Tipaje HLA del receptor
- Listado de antígenos prohibidos del receptor (para las especificidades HLA planteadas en la variable anterior)
- Edad del receptor

ALGORITMO DE SELECCIÓN:

- **Grupo sanguíneo:**
 - Isogrupo
 - En caso de grupo compatible, se seleccionarán receptores con tiempo en diálisis >4 años.
- **Ausencia de especificidades prohibidas** en el receptor para antígenos HLA del donante.
- **Edad:**
 - Los receptores de edad >75 años se combinarán con donantes de edad >65años
 - Los receptores de edad ≥60años se combinarán con donantes de edad ≥50años
 - Los receptores infantiles se combinarán con donantes de edad <55 años

3.4.2 Algoritmo de priorización:¹

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 y el PRA del paciente (se asigna mayor puntuación al PRA máximo del 100%. (Acuerdo marzo 2018).

Con respecto al tiempo en diálisis, en caso de que el receptor reciba un trasplante con injerto no funcionante, este trasplante no será contabilizado para la medida del tiempo en diálisis. Para

¹ En la reunión de centros de trasplante renal de marzo de 2024, se acuerda que, cuando existan varios receptores con score >300, se podrá solicitar la cesión del segundo riñón al centro que le corresponda. Este centro decidirá sobre la cesión o no del injerto atendiendo a la situación de su lista de espera. La posible cesión generará deuda.

medir la no funcionalidad del injerto se tendrá en cuenta la información que figure en el informe de alta hospitalaria.

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
- **cPRA:**
 - Si el cPRA es 100%: 100 puntos
- **Excepcionalidades** (*Acuerdo junio 2019, se sustituye texto por tabla en junio 2023*):

	Puntuación	Retirada de DSA	Mantenimiento en PATHI si cPRA<98%
cPRA100% ≥ 2 años	200	SI	SI
Desensibilización	0	SI	SI
Desensibilización + cPRA100% ≥ 2 años	300	SI	SI

La desensibilización requiere de la petición expresa del equipo por escrito a la ONT.

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. Contactará por escrito con la ONT para comunicar aquellos casos candidatos a desensibilización (**Acuerdo junio 2019**).
 - 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 nacional de priorización de páncreas-riñón o cualquier otro trasplante combinado que implique la utilización de uno de los riñones (**Acuerdo marzo 2017**).

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:

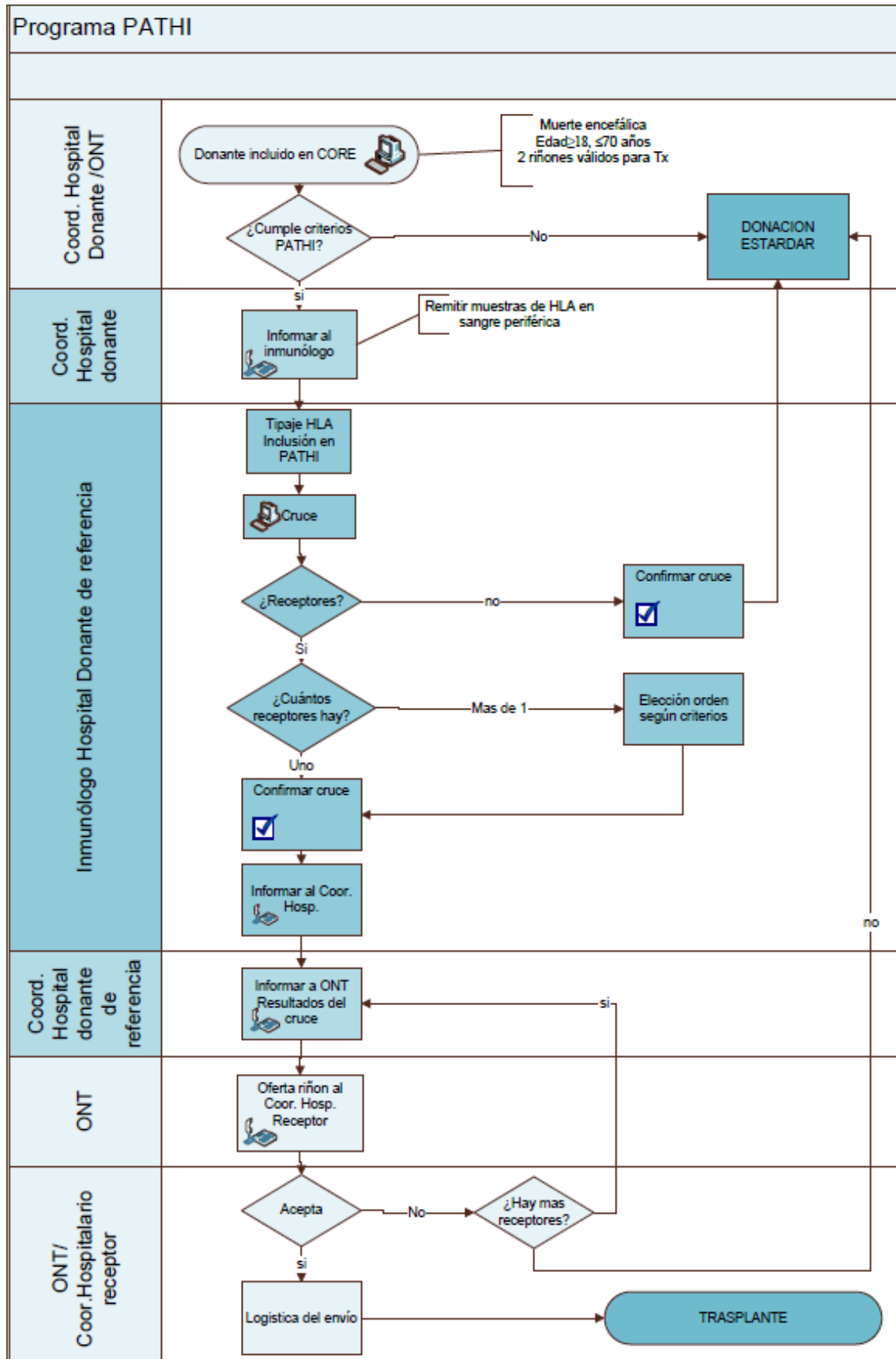
Desde la ONT se establecerá comunicación con el servicio de nefrología del hospital donde se encuentre el receptor. En caso de no existir contraindicación se procederá a articular la logística interhospitalaria necesaria para que se pueda realizar el intercambio, facilitando así la tarea del laboratorio de recepción que realizará la prueba cruzada.

Logística de envío:

La ONT gestionará los envíos como realiza en la práctica diaria con otros operativos que incluyen desplazamientos renales. En relación al transporte renal y teniendo en cuenta que cada envío deberá ser devuelto, cada centro se hará cargo de los costes de uno de los desplazamientos.

3.6.6 Trasplante:

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

**PROCEDIMIENTO:**

3.6.7 Devolución:

- La devolución de un riñón 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).
- Aquellos equipos que acumulen más de tres deudas por PATHI devolverán el riñón con el primer donante que tengan con dos riñones válidos para trasplante, aunque el segundo riñón se utilice para trasplante de páncreas-riñón u otro combinado.

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 (<18años)**, **no generará deuda. (*Cambio de la edad de receptor infantil, de 16 a 18 años, en la reunión de equipos de trasplante renal año 2020*)**
- 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	MARQUÉS DE VALDECILLA
CASTILLA LEON	CHU SALAMANCA
	H.C. U. VALLADOLID
C. VALENCIANA	DR. PESET
	LA FE
	H. GENERAL DE CASTELLON
	H. CLÍNICO DE VALENCIA
	H. ELCHE
	H.U. DR BALMIS
GALICIA	CHU A CORUÑA
	CHU SANTIAGO
MADRID	CLÍNICO SAN CARLOS
	RAMON Y CAJAL
	12 DE OCTUBRE
	LA PAZ
	GREGORIO MARAÑON
	FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
	PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
P. VASCO	H. DE CRUCES
C. BALEAR	H. SON ESPASES
ARAGON	H. MIGUEL SERVET
MURCIA	H. VIRGEN DE LA ARRIXACA
CASTILLA LA MANCHA	H. U. ALBACETE
	H.U. TOLEDO
CANARIAS	H. UNIVERSITARIO DE CANARIAS
	H. U. INSULAR DE GRAN CANARIA
PRINCIPADO DE ASTURIAS	H. C. ASTURIAS
EXTREMADURA	H. U. BADAJOZ

ANEXO I

JUNIO 2018

Incorporación de donantes en asistolia
controlada al PATHI

JUSTIFICACIÓN:

En la reunión de seguimiento del programa PATHI, celebrada el día 15 de marzo de 2018, se pone de manifiesto la necesidad de incrementar el pool de donantes para cruzar en el programa. Se acuerda la incorporación a PATHI de los donantes en asistolia controlada (en adelante DAC).

CARACTERÍSTICAS DE LOS DAC QUE SE OFERTARÁN AL PROGRAMA PATHI:

Se ofertará al plan de hiperinmunizados uno de los **riñones de aquellos DAC, de edad comprendida entre los 18 y los 65 años² (ambos incluidos. Acuerdo mayo 2019)**, siempre que el donante tenga **dos riñones válidos para trasplante** y no entre en conflicto con el plan de priorización de trasplantes combinados.

VARIABLES NECESARIAS PARA LA OFERTA DE UN RIÑÓN DE UN DAC:

Las variables que deben recogerse en el DAC, para su cruce en PATHI, serán las mismas que para el donante en muerte encefálica. En este sentido, para posibilitar que la oferta se realice con el menor tiempo de isquemia posible, **es necesario que el tipaje HLA esté disponible antes de la extracción.**

Una vez realizado el cruce, se realizarán las ofertas correspondientes en base a criterios clínicos e inmunológicos.

Tras la aceptación de la oferta renal para un determinado paciente será necesaria su confirmación basada en los tiempos de isquemia que se manejen en ese proceso de donación. Por este motivo **será obligatorio facilitar a la ONT, tan pronto como esté disponible, información sobre:**

- Los tiempos de la LTSV
- El tipo de extracción, ya sea súper rápida, ECMO, etc. y los tiempos asociados a cada opción.

Para la logística de envío renal, se tendrán en cuenta las mismas pautas que en un donante en muerte encefálica.

DEUDAS Y DEVOLUCIONES:

El trasplante de un riñón procedente de DAC dentro del programa generará **deuda** que se **resolverá con la devolución de un riñón del primer DAC que corresponda al hospital deudor, de edad comprendida entre 18 y 65² años (ambos incluidos. Acuerdo mayo 2019)** que tenga

² En la reunión de centros de trasplante renal de marzo de 2024, se acuerda igualar a 70 años, a todos los efectos, la edad límite para donantes fallecidos tanto en asistolia controlada como en muerte encefálica.

dos riñones válidos para trasplante (y no entre en conflicto con el plan de priorización de trasplantes combinados).

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 DAC 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 cuatro ocasiones, momento en el que se cancelaría la deuda.**
- El personal de la ONT se encargará de gestionar dicha devolución.

Situaciones especiales:

- Si el centro lo desea, podrá saldar la deuda con un riñón procedente de un donante en muerte encefálica (en este caso con las mismas características que para la devolución de un donante en muerte encefálica). La no aceptación contará dentro de las cuatro ocasiones que tienen el centro donante para rechazar la oferta.

ANEXO II

JUNIO 2023

Estrategia de Delisting

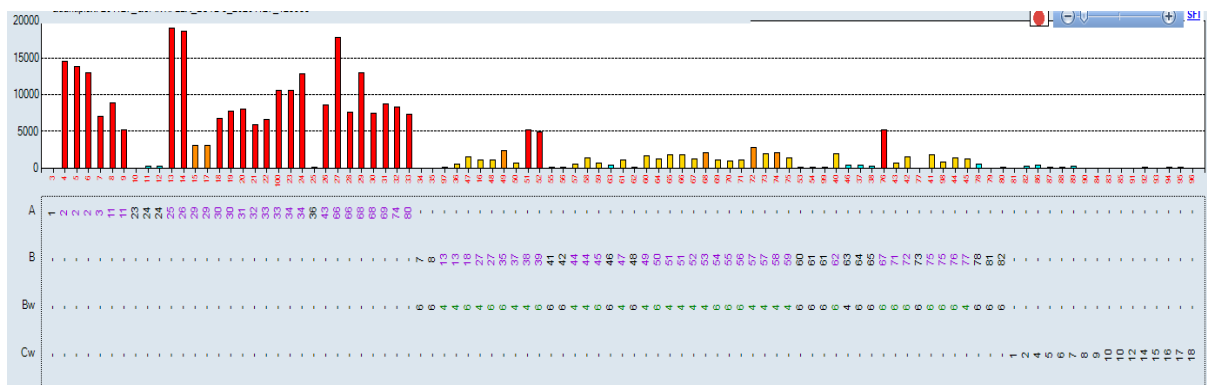
Estrategia de delisting conservadora

- Permitir el trasplante con DSA:
- Uno o dos DSA de baja MFI (<3000-4000 MFI).
- Evitar el trasplante con DSA:
- Positivos en ensayo C1q/C3d o PRA-CDC.
- Específicos frente a donantes previos (memoria inmunológica).
- Anti DQ.
- Múltiples (más de dos DSA).
- Positivos históricos con MFI mayor a 10000 en los 2 últimos años.
- ¿Quién se puede beneficiar de esta estrategia?
- Pacientes con porcentaje de cPRA elevado con múltiples especificidades de baja MFI.

Comenzar realizando el delisting en un único gen en lugar de hacerlo indiscriminadamente, así podemos tratar de minimizar en la medida de lo posible recibir ofertas con múltiples DSA.

Ejemplo: permitir DSA frente a HLA-B.

Estudio de anticuerpos anti HLA específicos-IgG



Estrategia de delisting arriesgada

- Permitir el trasplante con DSA:
- De alta MFI (4000 - 15000). Realizar estudio de dilución 1:16 para permitir el trasplante sólo con aquellos DSA que disminuyan su MFI tras dilución, quedando por debajo de 5000 MFI.
- Evitar el trasplante con DSA:
- Positivos en ensayo C1q/C3d o PRA-CDC, que resulten en pruebas cruzadas por CDC positivas.
- ¿Quién se puede beneficiar de esta estrategia?
- Pacientes con porcentaje de cPRA elevado y cuyos anticuerpos tienen elevadas MFI.

Desensibilización

Realizar pruebas cruzadas por citometría de flujo y tener planificada una estrategia de inmunosupresión adecuada:

- Si PC-CF es negativa, realizar desensibilización peri-trasplante añadiendo a la inmunosupresión habitual de un paciente con alto riesgo inmunológico ciclos de plasmaféresis + IgIV + Rituximab. Evaluar la evolución de los anticuerpos de forma muy estrecha.
- Si PC-CF es positiva: desensibilización pre-trasplante con **Imlifidasa (Ideferix)**.

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, Varagunam 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 renal cruzada. Disponible en: <https://www.ont.es/informacion-a-los-profesionales-4/documentos-de-referencia-4-4>
- 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, Kalvan Gestela JA, Zuidema W, A. et al. Successful Expansion of the Living Donor Pool by Alternative Living Donation Programs. *Am J Transplant* 2009; 9: 2150–2156