

Trasplante renal de donante vivo incompatible

Estado de situación y estudio
económico

Incompatible living donor
kidney transplantation. Present
situation and economic study.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Trasplante renal de donante vivo incompatible

Estado de situación y estudio
económico

Incompatible living donor
kidney transplantation. Present
situation and economic study.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Aguado Romeo, María José

Trasplante renal de donante vivo incompatible. María José Aguado-Romeo, Carmen Navarro-Palenzuela, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo, y Antonio Romero-Tabares — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.

115 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Trasplante renal / métodos 2. Donantes vivos
I. Navarro-Palenzuela, Carmen II. Márquez-Peláez, Sergio
III. Isabel-Gómez, Rebeca IV. Beltrán-Calvo, Carmen
V. Romero-Tabares, Antonio VI. Andalucía. Agencia de
Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio
de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII. España.
Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: María José Aguado-Romeo, Carmen Navarro-Palenzuela,
Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo y
Antonio Romero-Tabares

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-68-8

NIPO:

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Trasplante renal de donante vivo incompatible

Estado de situación y estudio
económico

Incompatible living donor
kidney transplantation. Present
situation and economic study.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

María José Aguado. *Doctora en Medicina y Cirugía General. Especialista en Hematología y Hemoterapia.* Planteamiento de la pregunta de investigación, metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones de eficacia y revisión del informe final.

Carmen Navarro Palenzuela. *Técnico en Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).* Metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones de eficiencia. Realización de la Evaluación Económica y revisión del informe final.

Sergio Márquez Peláez. *Técnico en Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).* Metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones de eficiencia. Realización de la Evaluación Económica. Revisión del informe final.

Rebeca Isabel Gómez. *Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).* Búsqueda bibliográfica, documentación y revisión del informe final.

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).* Planteamiento de la pregunta de investigación, conformación del equipo investigador, coordinación técnica y revisión de todas las versiones del informe.

Antonio Romero Tabares. *Doctor en medicina. Jefe de Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).* Planteamiento de la pregunta de investigación, búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

Conflicto de interés

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones y comentarios del Doctor D. Manuel Alonso Gil. Coordinador Autonómico de Trasplantes de Andalucía.

Este proyecto ha contado con la colaboración y asesoría clínica del Doctor D. Miguel Ángel Gentil Govantes de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores expertos D^a María de la Oliva Valentín Muñoz. Médico adjunto de la Organización Nacional de Trasplantes y a D. Antonio Osuna Ortega, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología del Hospital Virgen de las Nieves (Granada) el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	11
Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo.....	15
Executive summary.....	21
Introducción	27
Justificación y objetivos	35
Parte 1. Estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible	37
Objetivos	39
Material y métodos.....	41
Metodología para la revisión sistemática.....	41
Resultados	45
Discusión.....	67
Parte 2. Evaluación económica	73
Objetivos	75
Material y métodos.....	77
Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible.....	77
Evaluación económica propia.....	79
Resultados	85
Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible.....	85
Evaluación económica propia.....	91
Discusión de eficiencia	99
Conclusiones y recomendaciones	103
Referencias	105
Anexos.....	111

Índice de tablas y figuras

Parte 1. Estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible	37
Tabla 1. Referencias localizadas en las búsquedas estructuradas según base de datos consultada	45
Tabla 2. Población de los estudios con grupo control	59
Tabla 3. Población de los estudios sin grupo control.....	60
Tabla 4. Tratamiento administrado en los estudios con grupo control.....	61
Tabla 5. Tratamiento administrado en los estudios sin grupo control	62
Tabla 6. Resultados en estudios con grupo control	63
Tabla 7. Resultados en estudios sin grupo control.....	65
Parte 2. Evaluación económica	73
Tabla 1. Referencias localizadas en las búsquedas estructuradas según base de datos consultada	85
Tabla 2. Características de los artículos incluidos en la revisión.....	88
Tabla 3. Coste del tratamiento de desensibilización (rituximab, IVIG e IADs).....	91
Tabla 4. Coste del tratamiento de desensibilización con plasmaféresis.....	92
Tabla 5. Coste del tratamiento de desensibilización con dosis mayores de rituximab e IVIG.....	92
Tabla 6. Otros costes del trasplante renal de donante vivo incompatible	93
Tabla 7. Resumen de los costes del trasplante renal de donante vivo incompatible teniendo en cuenta diferentes tratamientos de desensibilización.....	94
Tabla 8. Impacto presupuestario en el SNS	97
Parte 1. Estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible	37
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios	46
Parte 2. Evaluación económica	73
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios	86

Abreviaturas

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

ATGAM: Gammaglobulina anti-timocítica

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

AVG: Años de Vida Ganados

AZ: Azatioprina

BOE: Boletín Oficial del Estado

CsA: Ciclosporina A

CMV: Citomegalovirus

ERC: Enfermedad renal crónica

IRC: Insuficiencia renal crónica

IADS: Inmunoadsorción específica

IVIG: Inmunoglobulinas policlonales

MMF: Mofetilmicofenolato

Pred: Prednisona

RMA: Rechazo mediado por anticuerpos

RMC: Rechazo mediado por células

TRS: Tratamiento Sustitutivo Renal

Tac: Tacrolimus

TVP: Trombosis venosa profunda

Tx: Trasplante

IgG: Gammaglobulina

Resumen ejecutivo

Justificación

El tratamiento renal sustitutivo con diálisis o con trasplante es el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal. El avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en el rechazo humoral de los aloinjertos y el desarrollo de nuevos fármacos, ha permitido que el trasplante renal de donante vivo, compatible e incompatible, sea una alternativa plausible.

Según datos de la WHO, en el año 2012 había en España 25.200 enfermos renales en un programa de diálisis, de ellos 4.373 esperando un trasplante. Ese mismo año se realizaron 2.190 trasplantes renales de donante cadáver (559 en Cataluña, 432 en Madrid, 457 en Andalucía, 232 en Valencia, 138 en Galicia, el resto en las demás comunidades autónomas) y 361 trasplantes renales de donantes vivos (14,2 % del total de la actividad renal) de ellos se realizaron 147 en Cataluña, 70 en Andalucía, 35 en Madrid y 24 en Galicia.

Sin embargo, hasta un 36 % de los pacientes candidatos a trasplante presenta algún tipo de incompatibilidad sanguínea (ABO y/o HLA) con el receptor. Sólo en la fundación Puigvert, entre los años 2000-2008 se desestimó el 28% de los donantes por este motivo.

Lo expuesto, justifica la necesidad de este informe, teniendo como objetivos conocer el estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible, analizar la eficiencia relativa a esta técnica y establecer el coste y el impacto económico que pueda suponer en nuestro sistema nacional de salud.

Parte 1. Estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible

Objetivos

Conocer la supervivencia del injerto y la supervivencia y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante renal de donante vivo incompatible.

Material y métodos

Revisión sistemática de la literatura. Para su elaboración se consideró como población a pacientes adultos con una enfermedad renal terminal sometidos a un trasplante renal de donante vivo incompatible, comparados

con cualquier alternativa terapéutica. Se analizaron como resultados principales la función renal, la supervivencia del injerto, la supervivencia del paciente, las complicaciones asociadas y la mortalidad.

Resultados

Se obtuvieron un total de 297 referencias bibliográficas, de las cuales, y tras aplicar los criterios de selección, fueron elegidas 15 para su evaluación crítica (un estudio de cohorte y catorce series de casos).

Estudio de cohortes

En el estudio de cohortes, se compararon los resultados obtenidos en 40 pacientes con un trasplante de donante vivo incompatible y en 43 pacientes con un trasplante de donante vivo compatible.

La edad media de los pacientes fue de 46 ± 11 años, de ellos un 70 % varones y con una permanencia media en un programa de diálisis de 32 meses.

Como tratamiento de desensibilización se utilizó rituximab, (375 mgm^2) asociado a plasmaféresis y columnas de inmunoadsorción (media de $5,9 \pm 3,4$ sesiones) hasta conseguir un título de isoaglutininas 1:4.

Los resultados fueron equiparables en las dos cohortes. La función renal fue buena durante todo el seguimiento (creatinina $1,55 \text{ mg/dL} \pm 0,5$ $p = 0,9$). La supervivencia del injerto fue del 100 % a los 39 meses ($p = 0,24$). El rechazo mediado por anticuerpos se produjo en un 5 % ($p = 1,00$) y el mediado por células T en un 23 % ($p = 1,00$). La supervivencia de los pacientes fue del 98 % ($p = 1$). Se describió una mayor tendencia a sufrir complicaciones quirúrgicas (43 %, $p = 0,11$) y complicaciones hemorrágicas 25 % ($p = 0,1$) en los trasplantes incompatibles. El tiempo medio de hospitalización fue de 21 ± 7 (12–45) días en los trasplantes incompatibles frente a los 16 ± 9 (8–70) días en los compatibles.

Series de casos

Se recuperaron 14 series de casos, seis de ellas describieron un grupo control.

El número de pacientes incluidos en los estudios fue variable. Las series japonesas fueron las que reclutaron un mayor número de pacientes (441 y 408), mientras que en el resto de trabajos el tamaño muestral fue pequeño (entre 10 y 40 pacientes). El tiempo de seguimiento osciló entre 3 meses el más corto y 60 el más largo.

Los pacientes tuvieron edades comprendidas entre los 34 ± 14 y los $54,6 \pm 12$ años. Únicamente en un trabajo se dio información sobre el tiempo medio que los pacientes permanecieron en un programa de diálisis (media de 31,2 meses).

La mayoría de los autores determinaron la titulación de isoaglutininas de 1:8 como la óptima previa al trasplante y por debajo de 1:16 en el posttrasplante.

Existió una gran variabilidad en protocolos de desensibilización utilizados, siendo el rituximab la variable más heterogénea, tanto en la dosis, como el momento de su administración.

En todos los trabajos se describió una función renal adecuada desde los primeros días del trasplante y se mantuvo así durante todo el periodo de seguimiento.

En el trasplante incompatible fueron más frecuentes el rechazo mediado por anticuerpos, las complicaciones infecciosas, las complicaciones relacionadas con la cirugía y la estancia hospitalaria, con una tendencia significativa en los tres primeros meses ($15,3 \pm 17,8$ $p = 0,121$).

Aunque los periodos de seguimiento fueron muy diferentes (desde $10,2 \pm 10,2$ meses hasta 60 meses) la supervivencia del injerto fue alrededor del 90% ($p = 1$). La supervivencia del paciente fue del 90–95 % ($p = 1$).

Parte 2: Evaluación económica

Objetivos

Recopilar la evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón de donante vivo incompatible, y estimar el coste del trasplante renal de riñón de donante vivo incompatible y el impacto económico de utilizar esta técnica en el SNS.

Material y métodos

Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible

Revisión sistemática de la literatura. Para su elaboración se consideró como población a pacientes adultos con una enfermedad renal terminal sometidos a un trasplante renal de donante vivo incompatible, comparados con cualquier alternativa terapéutica. Se analizaron como resultados principales los costes directos e indirectos, *ratio* coste-eficacia, *ratio* coste-efectividad, *ratio* coste-utilidad, *ratio* o valores de coste-beneficio, Años de Vida Ganados (AVG) o Años de vida Ajustados por Calidad (AVAC).

Evaluación económica propia

Se planteó la elaboración de una evaluación económica propia, adaptada al SNS, para evaluar el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible para pacientes con insuficiencia renal crónica que, teniendo la posibilidad de un trasplante de riñón de vivo, no existe compatibilidad entre donante y receptor, por grupo sanguíneo ABO incompatible o por haber resultado la prueba cruzada positiva, y estimar el impacto económico de incorporar esta técnica en el SNS.

Para la estimación del coste del trasplante renal de donante vivo incompatible, se han tenido en cuenta los costes farmacológicos del tratamiento de desensibilización y los costes adicionales asociados a las mayores complicaciones que pudiera haber en comparación con el trasplante compatible, representados por el aumento en el número de días de hospitalización, consumible extra y titulaciones Ac. Anti-A y anti-B. Se han considerado tres esquemas de tratamiento de desensibilización diferentes, rituximab, IVIG e IADS, rituximab, IVIG y plasmaféresis y rituximab e IVIG a dosis más altas (2 g/kg, 2 dosis de IVIG y 1g de rituximab).

Para estimar el impacto presupuestario de esta técnica en el SNS, se ha considerado que los pacientes susceptibles de trasplante renal de donante vivo incompatible son aquellos que han estado previamente en la lista de trasplante cruzado. Transcurrido este tiempo, fijado en 6 meses, los pacientes tienen la opción o de someterse a un trasplante incompatible o permanecer en diálisis.

Se ha supuesto que en el año 2014 van a empezar en el programa de trasplantes cruzados de 130 a 250 pacientes. De éstos, el 30 % de ellos se trasplantará, y al 70 % restante se le realizará un trasplante incompatible. Esta opción la hemos comparado con la opción alternativa de que el 70 % de pacientes continúe en diálisis.

Resultados

Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible

De un total de 122 referencias bibliográficas, fueron analizados a texto completo 11 trabajos, de los que se seleccionaron para su evaluación 5 artículos, 4 análisis de costes y un análisis de coste-efectividad. Los cinco artículos seleccionados coinciden en considerar la opción de trasplante renal incompatible una opción económicamente eficiente si se compara con mantener a los pacientes en diálisis.

Evaluación económica propia

El coste del trasplante renal de donante vivo incompatible se ha estimado en un rango que oscila entre los 50.000 a 90.000 €, aproximadamente. El coste más alto se produce al utilizar el tratamiento de desensibilización de rituximab, IVIG e IADS con un coste de más de 93.000 €. Si se utilizan recambios plasmáticos en lugar de IADS, el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible es menor, estimándose en torno a los 52.000 €. Por último, si el tratamiento utilizado es IVIG y rituximab a dosis más altas, el coste del trasplante incompatible estaría en torno a los 61.000 €.

Analizando los costes durante un año, la opción de realizar un trasplante renal de donante vivo incompatible es la opción menos eficiente, con un coste superior a la permanencia en diálisis de 30.000 a 70.000 € por paciente. Con los supuestos establecidos, en un año, dar a estos pacientes la opción terapéutica de un trasplante incompatible, supondría un gasto para el SNS de 3 a 6 millones de euros (considerando que son 130 los pacientes receptores en el programa de cruzados) o de 5 a 13 millones de euros (considerando que son 250 los pacientes receptores) más que esperar en diálisis 6 meses adicionales. Sin embargo, la permanencia en diálisis, sin ofrecer otra alternativa terapéutica, aumenta los costes para el SNS progresivamente, con lo que a partir del 2º año de espera, esta opción deja de ser eficiente en comparación con la realización de un trasplante incompatible con tratamientos de desensibilización menos costosos, y a partir del segundo año y medio, esta técnica (el trasplante renal incompatible) ahorraría costes al SNS con cualquier tratamiento de desensibilización utilizado.

Conclusiones

El trasplante renal de donante vivo incompatible se perfila como una buena opción terapéutica cuando no existe otra opción. Permite una supervivencia, tanto del injerto como del paciente, adecuadas y similares a las obtenidas con el trasplante renal de donante vivo compatible. Es necesario consensuar el tratamiento de desensibilización más adecuado, ya que, es el responsable directo de algunas de las complicaciones observadas y del coste económico del procedimiento.

La evaluación económica propia ha estado condicionada por la escasez de información relativa a esta técnica en nuestro país. Se ha estimado que el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible podría aumentar el coste de un trasplante renal compatible de 19.000 a 59.000 € por paciente, dependiendo del tratamiento de desensibilización utilizado. El análisis de costes e impacto presupuestario, desarrollado para sólo un año de duración, ha establecido que esta técnica es poco eficiente si la comparas con la permanencia de ese tiempo en diálisis. Sin embargo, si no se oferta esta opción terapéutica, la permanencia de estos pacientes

en diálisis puede ser mayor, y por tanto, a partir del segundo año, el trasplante renal de donante vivo incompatible puede convertirse en una estrategia eficiente y que ahorraría costes para el SNS en el tratamiento de la enfermedad renal.

No obstante, el impacto económico del trasplante renal de donante vivo incompatible va a estar condicionado por cómo avance el resto de iniciativas que hacen posible aumentar el número de trasplantes compatibles, disminuyendo la aplicación de esta técnica y, por tanto, el coste sanitario del tratamiento de la enfermedad.

Executive summary

Background

Renal replacement therapy with dialysis or kidney transplantation is the treatment of patients with chronic end-stage renal disease. Advances in the understanding of the mechanisms involved in the humoral allograft rejection and development of new drugs has allowed that living donor kidney transplantation, compatible and incompatible, becomes a plausible alternative.

According to the WHO, in 2012 there were in Spain 25,200 kidney patients on dialysis program, of which 4,373 were waiting for transplant. That same year, 2,190 kidney transplantations come from deceased kidney donors were carried out (559 in Catalonia, 432 in Madrid, 457 in Andalusia, 232 in Valencia, 138 in Galicia and the rest in the other autonomous communities) and 361 living donor kidney transplants (ie, 14.2 % of all kidney transplantation), 147 in Catalonia, 70 in Andalusia, 35 in Madrid and 24 in Galicia.

However, up to 36 % of candidates for kidney transplant have some type of blood incompatibility (ABO and / or HLA) with the receptor. Only between 2000 and 2008 in the Puigvert Foundation, 28 % of the donors were dismissed for this reason.

Reasonable grounds justify the need for this report, with the objective to know the current status of incompatible living donor kidney transplantation, assess the efficiency of this therapy and establish the cost and economic impact in our national health system.

Part 1. Incompatible living donor kidney transplantation evidence

Objectives

To assess graft survival, patient's survival and mortality of patients with a living donor transplantation done.

Methodology

Systematic review of the literature. To accomplish response to this objective, patients with end-stage renal disease and with incompatible living donor kidney transplantation were considered, in compare with other therapies. Renal function, graft survival, patient survival, associated complications and mortality were evaluated as main results.

Results

297 references were identified. We screened titles and abstracts and 15 studies were found eligible for inclusion according to criteria for considering studies for this review (a cohort study and 14 case series studies).

Cohort study

In this study, 40 incompatible and 43 compatible living donor kidney transplants were compared with respect to different results.

The mean age of patients was 46 ± 11 years, 70 % were male, with an average stay on a dialysis program 32 months.

As desensitization treatment, rituximab (375 mgm^2) combined with plasmapheresis and antigen-specific immunoadsorption ($5.9 \pm 3,4$ sessions) were used until obtaining an isoagglutinine titer 1:4.

Results were comparable in the two cohorts. Renal graft function was good throughout the study period (creatinina $1.55 \text{ mg/dL} \pm 0,5$ $p = + 0.9$). Graft survival was 100 % at 39 months ($p = 0.24$). Antibody mediated rejection was caused only 5 % ($p = 1.00$) and humoral rejection due to T cells was 23 % ($p = 1.00$). Patient survival was 98 % ($p = 1$). Surgical (43 %, $p = 0.11$) and hematologic complications were most increased in the incompatible transplant. Hospital days in the incompatible group were 21 ± 7 (12 – 45), whereas the compatible group stayed 16 ± 9 (8 – 70) in hospital.

Case series studies

14 studies were included, six of them described a control group. The number of patients in each study was variable. Japanese studies recruited the major number of patients (441 and 408), while the rest of the studies included a small number of patients (between 10 and 40 patients). Follow-up time was ranged between 3 to 60 months. Patients were aged between 34 ± 14 and 54.6 ± 12 years. Time on dialysis was given only in one study (31.2 months).

Isoagglutinine titer 1:8 pretransplant and below 1:16 post transplants were the optimal conditions by the majority of the authors.

The desensitization protocols used displayed high variability. Rituximab, both doses and time of administration, was the treatment more heterogenous

Renal graft function was suitable since the first days pretransplant to the rest of the follow-up in all studies.

Antibody mediated rejection, infectious complications, surgery complications and stay in hospital were increased in incompatible transplant, with a significant tendency at the 3 first months (15.3 ± 17.8 $p = 0.121$).

Although the time of follow-up was different (since 10.2 ± 10.2 months to 60 months), graft survival was around 90 % ($p = 1$). Patient survival was 90 – 95 % ($p = 1$).

Part 2: Economic evaluation

Objectives

To assess the efficiency of incompatible living donor kidney transplantation and to estimate the cost and the economic impact for the Spanish National Health System (SNS).

Methodology

Systematic review of efficiency

Patients with end-stage renal disease and with incompatible living donor kidney transplantation were considered, in compare with other therapies. Direct and indirect cost, cost-efficacy ratio, cost-effectiveness ratio, cost-benefit values, life years gained (LYG) or quality adjusted life years (QALY) were evaluated as main results.

Own economic evaluation

An own economic evaluation was carried out for the SNS to assess the cost of incompatible living donor kidney transplantation for end-stage renal disease patients whose only suitable living donor is incompatible due to ABO incompatibility or positive cross-match. The economic impact of this therapy in the SNS was also estimated.

Pharmacologic cost of different desensitization treatments and additional cost associated to the possibility of major complications compare to compatible transplant (extra days in hospital, extra consumables and A/B antibody titration) were taking into account. Three different treatments of desensitization were considered: rituximab, IVIG and specific immunoadsorption; rituximab, IVIG and plasma exchange; and high doses of rituximab and IVIG (2 g/kg, 2 doses of IVIG and 1g of rituximab).

To assess the economic impact of this therapy in the SNS, we considered that patients susceptible to incompatible living donor kidney transplantation only were who previously belonged to the paired donor exchange program. After this time, established in 6 months, patients had the option or incompatible living donor kidney transplant or to maintenance dialysis while awaiting a compatible donor. It is assumed that

in 2014 will start in the paired donor exchange program between 130 to 250 patients; 30 % being transplanted (compatible transplant) and the rest (70 %) will receive incompatible living donor transplant. This option had been compared with the option to maintenance dialysis.

Results

Systematic review of efficiency

Of the 122 references identified, 11 were selected as full text. After reading, 5 articles were included: 4 analysis of cost and one cost-effectiveness analysis. Five selected papers agree in considering incompatible living donor transplant as a clearly efficient option when compared with maintenance dialysis.

Own economic evaluation

The cost of incompatible living donor kidney transplant was estimated in a range of €50,000 to €90,000. Major cost was produced when rituximab, IVIG and specific immunoabsorption were used as desensitization treatment with a cost of more than €93,000. Using as desensitization treatment plasmapheresis instead of specific immunoabsorption, the cost of incompatible transplant was estimated in €52,000. Finally, €61,000 was the cost of an incompatible transplant using as desensitization treatment high doses of IVIG and rituximab.

If the cost at 1 year was analysed, the option of an incompatible transplant was the most inefficient alternative, with an increased cost when compared with maintenance dialysis from €30,000 to €70,000 per patient. Additional cost for incompatible transplant therefore correspond to a cost from 3 to 6 million of euros for the SNS (considering 130 patients as receptor) or from 5 to 13 millions of euros (considering 250 patients as receptor) increased that the option of maintenance dialysis. However, dialysis without other alternative increase cost progressively, thus from the second year of waiting, dialysis ceases to be an efficient option using desensitization protocol less costly, and from the second year and a half, incompatible living donor transplant will save cost to the SNS with any desensitization treatment.

Conclusions

Incompatible living donor kidney transplantation is a good therapeutic option compared to other therapies for these patients. Survival, both the graft and the patient, has proven to be adequate and similar to compatible living donor kidney transplantation. Should be necessary to reach an agreement about the most appropriate desensitization treatment since is

directly responsible of some complications observed, and the economic cost of the therapy.

The own economic evaluation has been conditioned by the lack of information regarding this therapy in Spain. The cost of an incompatible living donor kidney transplantation has been estimated in a range of €19,000 to €59,000 per patient, depending on the desensitization treatment used. The analysis of cost and budget impact analysis, of one year of duration, carried out, established that this option is few efficient compared with maintenance dialysis the same time. However, if no exist other therapeutic option, the stay on dialysis surely can be longer, so in the long term incompatible living donor kidney transplantation could be an efficient treatment and that save cost for the SNS in the treatment of the renal disease.

Nevertheless, incompatible living donor transplantation economic impact will be conditioned by how other initiatives that make possible to increase the number of compatible transplants go forwards, reducing the application of this technique and, therefore, the health cost of treatment disease.

Introducción

La enfermedad renal crónica se puede definir como aquella en la que existe una disminución de la función renal expresada por un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses. El deterioro progresivo de la función renal puede traducirse en una insuficiencia renal crónica que requiere un tratamiento sustitutivo renal, bien mediante diálisis o con un trasplante renal¹.

El trasplante renal ha demostrado ser el mejor tratamiento de la insuficiencia renal crónica en cuanto a supervivencia, calidad de vida, menores complicaciones y mejor relación coste beneficio frente a diálisis². Sin embargo, el cambio en el perfil del donante, cada vez más añoso, y una menor restricción en los criterios de entrada en la lista de espera renal han contribuido a una diferencia cuantitativa cada vez mayor entre el número de receptores y el de donantes. Esta diferencia es, sobre todo, a expensas de los donantes más jóvenes, explicado, al menos en parte, por la reducción del número de accidentes de tráfico, lo que conlleva que los receptores más idóneos por edad se acumulen en las listas de espera y se prolongue su permanencia en diálisis³.

El problema de la falta de donantes, el avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en el rechazo humoral de los aloinjertos y el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas, han permitido que el trasplante renal de donante vivo, compatible e incompatible, se haya convertido en una alternativa plausible¹.

El trasplante de donante vivo compatible aporta algunas ventajas sobre el trasplante de cadáver. Si se dispone de un donante vivo, el tiempo del receptor en la lista de espera puede ser menor, incluso puede llegar a ser trasplantado sin haber tenido que recibir diálisis, la función del órgano trasplantado es mejor y la supervivencia del injerto mayor. Los órganos provienen de donantes en perfecto estado de salud, en general más jóvenes y no sometidos al daño que puede producir sobre el órgano la enfermedad que llevó a la muerte al donante o los fenómenos hemodinámicos, hormonales e inflamatorios que se producen en el momento del fallecimiento³⁻⁶.

Los trasplantes de donante vivo tampoco resuelven por completo las necesidades de los pacientes renales, ya que, hasta un 36 % de los pacientes estudiados presentan algún tipo de incompatibilidad con el receptor⁴. En España, sólo en la fundación Puigvert, en el periodo de

2000-2008 se desestimaron 100 potenciales donantes (28 %) por incompatibilidad con su receptor¹.

Trasplante renal de donante vivo

Las opciones de trasplante renal a partir de un donante vivo son dos: compatibles o incompatibles. Básicamente nos referiremos a esta última modalidad por ser el objeto de nuestra revisión. No obstante, haremos una breve referencia al trasplante renal cruzado, modalidad en auge, que podría constituirse como una situación puente entre la donación compatible y la donación incompatible.

Trasplante de donante vivo cruzado

Si bien en algunos países, como Estados Unidos (EE.UU.), se admite la figura del donante altruista, conocido como “buen samaritano”, en la mayoría de los países, la donación por donante vivo es una donación dirigida, esto es, el donante vivo dona su riñón para un paciente concreto con el que tiene un vínculo emocional⁷.

El trasplante de donante vivo cruzado consiste en intercambiar, recíproca y simultáneamente, los donantes de distintas parejas que, por motivos inmunológicos o de otro tipo, no puedan realizarse de forma directa, con la pareja inicialmente estudiada. Es decir, dos receptores incompatibles intercambian sus donantes, que son compatibles con sus nuevos receptores, siendo así posible llevar a cabo dos trasplantes compatibles⁸.

Este procedimiento se inició en Corea, luego se extendió por EE.UU., Australia y Europa donde países como Reino Unido y Holanda tienen programas de trasplante cruzado muy consolidados⁹⁻¹¹. En España, promovido por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se estableció el programa en el 2009, desde ese año, de forma lenta pero progresiva se han ido incrementado el número de las parejas trasplantadas, convirtiéndose en el momento actual en una buena opción terapéutica¹².

Existen diferentes tipos de intercambios:

- Intercambio a dos bandas: Son necesarias un mínimo de dos parejas donante-receptor en las cuales el donante A no puede donar al receptor A y el B no puede hacerlo con el B pero el donante A es apto para el receptor B y el donante B lo es para el receptor A. El mayor obstáculo es que los receptores del grupo O salen perjudicados ya que únicamente pueden recibir órganos del grupo O. Por este motivo en muchos programas se prioriza al receptor isogrupo con el donante.

- Intercambio a tres o más bandas: se requiere una organización estatal con un registro de numerosas parejas que quieran este tipo de trasplante.
- Intercambio con lista de espera de donante de cadáver.
- Intercambio ganando edad: una pareja compatible entre sí pero con mucha diferencia de edad intercambia con una pareja de menor edad pero incompatibles entre sí.
- Cadenas de intercambio: se inicia con un donante altruista y finaliza con un receptor de la lista de espera de donante de cadáver.

El trasplante cruzado permite encontrar una combinación donante-receptor que evite la necesidad de realizar un tratamiento de desensibilización intenso y una inmunosupresión más potente de lo habitual¹³. Es una estrategia complicada, requiere un alto número de parejas donante-receptor, pero permite sacar dos receptores de la lista de espera y aumentar las posibilidades de los que están en ella. Sin embargo, es poco ventajosa para los receptores del grupo sanguíneo O y la motivación del donante disminuye si se consigue un trasplante compatible pero no idéntico^{4,14,15}.

Parece razonable que después de un periodo de tiempo en espera para realizar un intercambio, de no encontrarse la pareja adecuada, se podría plantear la realización de un trasplante incompatible con lo que se aumentarían las posibilidades terapéuticas del paciente^{12,16}.

En España, el creciente desarrollo de estos programas de trasplante hace pensar que el número de trasplantes de donante vivo compatible aumentará considerablemente en los próximos años con el consiguiente descenso de los trasplantes de donante vivo incompatible.

Trasplante de donante vivo incompatible

Es la donación, por parte de un donante vivo, de un riñón que presenta incompatibilidad sanguínea ABO y/o HLA con el receptor.

El trasplante de donante vivo incompatible comenzó a practicarse en los años 1970 pero fue desestimado por el alto porcentaje de rechazos hiperagudos del injerto. En 1987 Alexandre *et al.*⁵ publicaron una serie de 26 pacientes en los que se consiguió realizar con éxito el trasplante renal asociando una esplenectomía y un régimen de tratamiento inmunosupresor. Japón, por motivos culturales, dispone de muy pocos cadáveres para donaciones, por ello, desde hace tiempo, se han visto obligados a realizar trasplantes de donantes vivos incompatibles para poder dar soluciones al alto número de pacientes renales. Esto les ha permitido ser

el país con más experiencia en este tipo de trasplante y contar no sólo con el mayor número de trasplantes realizados, sino también, con los seguimientos más prolongados y unos resultados excelentes¹⁷.

Incompatibilidad ABO

Los antígenos del grupo sanguíneo ABO se expresan, no sólo en los hematíes, sino también en otras células tisulares como el parénquima renal, el endotelio capilar de los glomérulos y las células del túbulo distal. La expresión de estos antígenos es máxima en sujetos con grupo sanguíneo A₁, intermedia en los que tienen grupo sanguíneo B y baja en los A₂¹⁷. Por ello, la incompatibilidad ABO ha sido considerada una contraindicación absoluta en el trasplante renal, con la posible excepción del trasplante de donantes A₂.

En los trasplantes renales ABO incompatibles, los antígenos ABO son la diana, no sólo de los anticuerpos naturales IgM, sino también, de los anticuerpos inmunes IgG, cuyo título puede aumentar abruptamente durante las horas y días posteriores al trasplante. Mediante la activación del complemento, estos anticuerpos, pueden ser responsables del rechazo hiperagudo, caracterizado por una trombosis hemorrágica del órgano trasplantado con pérdida irreversible de su función. Cuando este proceso se produce en los días posteriores y alejados del periodo postoperatorio se denomina rechazo agudo mediado por anticuerpos, se caracteriza por daño inflamatorio con severidad variable del glomérulo, capilares peritubulares con un severo deterioro de la función renal del órgano trasplantado. Este proceso, puede detenerse si se instaura un tratamiento precoz. Para ello, es necesario realizar un estudio monitorizado de los títulos de anticuerpos anti-ABO que serán la guía para la instauración de las diferentes opciones terapéutica¹⁷.

El éxito del trasplante ABO incompatible se basa en la acomodación y en la tolerancia humoral que se producen en el receptor, cuyos mecanismos inmunológicos son, a día de hoy, desconocidos¹⁸.

La acomodación consiste en la adaptación del órgano trasplantado a las aglutininas ABO del receptor. Se caracteriza por la presencia de células CD4 positivas en ausencia de rechazo mediado por anticuerpos y/o por células. Este fenómeno se describe en los trasplantes ABO incompatibles pero no en los HLA- incompatibles¹⁸.

Por su parte, la tolerancia es considerada como el “santo grial” del trasplante, es un estado en el que se mantiene la función del injerto en ausencia de tratamiento inmunosupresor¹⁹.

Incompatibilidad HLA

En este tipo de incompatibilidad se desarrollan aloanticuerpos después de la exposición a moléculas HLA extrañas bien durante el embarazo, bien mediante transfusiones sanguíneas o trasplantes previos.

La prueba cruzada positiva depende del desarrollo de aloanticuerpos específicos del donante en el suero del potencial receptor. El fracaso precoz por un rechazo agudo mediado por anticuerpos es un fenómeno poco frecuente desde que se instauró la prueba cruzada de forma sistemática¹². Las técnicas para la detección de anticuerpos anti-HLA donante-específicos se han sofisticado con la introducción de la citometría de flujo y los ensayos de fase sólida. El incremento de la sensibilidad y especificidad en la detección de los anticuerpos anti HLA I y II hace más compleja la interpretación de la prueba cruzada.

Se considera contraindicación para el trasplante renal la presencia de una prueba cruzada (*cross-match*) positiva por citotoxicidad. Si es negativa por citotoxicidad, pero positiva por citometría de flujo, la decisión es más compleja, pero como existe un riesgo alto de rechazo humoral es necesario un tratamiento de desensibilización intensivo^{12,20-22}.

Aproximadamente un 30 % de los pacientes no puede ser trasplantado por estar sensibilizado frente a antígenos HLA del donante. El 50 % de estos pacientes altamente sensibilizados tiene un tiempo de espera para ser trasplantados de 3,5 años.

Los avances experimentados en los últimos años podrían subsanar, al menos en parte, este problema. Por ejemplo, el programa implantado en Andalucía (“prueba cruzada virtual”) consistente en una herramienta informática que permite realizar una prueba cruzada virtual con la que se averigua de forma sencilla e inmediata si un donante cadáver es compatible con algún paciente hiperinmunizado, reduce considerablemente el tiempo de espera de estos pacientes²¹.

Tratamientos de desensibilización

Para llevar a cabo el trasplante a partir de donante vivo incompatible es imprescindible la preparación del receptor, eliminando o disminuyendo el título de isoaglutininas responsables del rechazo del injerto. Existen diferentes procedimientos, pero lo más habitual es la combinación de alguno de ellos^{12,23}.

- **Esplenectomía:** se empleó con buenos resultados en el pasado, actualmente está casi en desuso por la morbimortalidad asociada pero, sobre todo, gracias al desarrollo de nuevos fármacos inmunomoduladores, como los anticuerpo monoclonales.
- **Plasmaféresis:** moviliza de la circulación sanguínea macromoléculas no específicas (incluidas las inmunoglobulinas) que, por centrifugación o filtración, son separadas del plasma. Como no diferencia los aloanticuerpos de otras proteínas es necesario reemplazar a éstas con la administración de plasma fresco. El número de sesiones necesarias dependerá del título de isoaglutininas basales. La cifra más adecuada con la que debe de llegarse al trasplante es 1:8 ó 1:16. y en el periodo posterior no deben de ser superiores a 1:16. Habitualmente se consiguen estas cifras con una media de 4-5 sesiones pretrasplante y 3-4 postrasplante.
- **Infusión de inmunoglobulinas:** las inmunoglobulinas inhiben la respuesta inmune mediada por células y anticuerpos. Su mecanismo real de acción es desconocido, pero parecen reducir la síntesis de células plasmáticas, neutralizan los aloanticuerpos, inhiben las células plasmáticas productoras de anticuerpos, inhiben al complemento, neutralizan citoquinas inflamatorias y activan a las antiinflamatorios. Se suelen administrar a razón de 100 mg/kg después de cada plasmaféresis.
- **Inmunoadsorción específica A/B:** con este procedimiento, el plasma se separa de la sangre por filtración o centrifugación, luego pasa a través de unas columnas de policarbonato rellenas de sefarosa unidas a proteína A estafilocócica, las cuales, tienen una alta afinidad por las IgG. Posteriormente, el plasma libre de anticuerpos es reinfundido al paciente. El número de sesiones depende también de los títulos de isoaglutininas.
- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se fija al antígeno CD20, presente en los linfocitos B en todos los estadios de maduración excepto en las células plasmáticas. Modula la síntesis de anticuerpos, disminuye la proliferación de aloanticuerpos, impide la maduración de linfocito B a célula plasmática productora de anticuerpos y atenúa la respuesta de los linfocitos T. Su empleo ha permitido la erradicación de la esplenectomía. Su administración, debe de combinarse con plasmaféresis o inmunoadsorción. Se recomienda administrarlo 4 semanas previas al trasplante hasta alcanzar un título de isoaglutininas inferior a 1:8 (habitualmente 4 dosis de 375 mg/m²)

y puede ser necesario después del trasplante (habitualmente 3 dosis de 375 mg/m²).

- Otros anticuerpos monoclonales en estudio: bortezomib y eculizumab. Inducen la apoptosis de las células plasmáticas y la actividad proteolítica de los péptidos de las moléculas clase I y antígenos de la clase II del HLA.

Los fármacos utilizados en los protocolos de desensibilización son muy similares pero según las diferentes escuelas y experiencias las combinaciones son distintas⁶.

Los países europeos, utilizan mayoritariamente un protocolo consistente en el anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab), una dosis de 375 mg/m² cada 2–4 semanas antes de aplicar las columnas de inmunoadsorción seguido de la combinación de tratamiento inmunosupresor (tracolimus, mofetil micofenolato y prednisona) iniciado una semana antes de la inmunoadsorción. Después de la primera sesión se añaden 0,5 g/kg de inmunoglobulina endovenosa. Se consigue una reducción de los títulos de anticuerpos con dos o tres sesiones y suelen ser necesarias otras tres sesiones de inmunoadsorción en los primeros nueve días postrasplante⁶.

Los receptores con prueba cruzada positiva reciben habitualmente protocolos con dosis altas de inmunoglobulinas (2 mg/kg/mes) y plasmaféresis, con lo que se puede modular la producción de anticuerpos, neutralizar los anticuerpos circulantes a través de interacciones antiidiotipo, inhibir la proliferación de células B y T, y modular la producción y la actividad de las citoquinas.

Los tratamientos de inducción al trasplante suelen emplear también globulina antitimocítica y anti CD-25. La inmunosupresión después del trasplante para evitar el rechazo debe de ser potente e incluir fármacos como tracolimus, mofetil micofenolato, corticoides y anticuerpos antilinfocitarios poli o monoclonales y se administran con los mismos criterios y dosis que en los trasplantes compatibles²³.

Efectos secundarios

El más grave, sin duda, es la pérdida del injerto. Los receptores de riñones ABO incompatibles presentan unos peores resultados de injerto que los que reciben órganos compatibles, siendo el postrasplante inmediato el periodo de tiempo de mayor riesgo²⁴. Los pacientes HLA-incompatibles tienen aún mayor riesgo de rechazo que los ABO incompatibles. El riesgo de padecer un rechazo mediado por anticuerpos parece ser proporcional al estado basal inmunológico aunque este no parece ser el único factor ^{25,26}.

El rechazo agudo celular tipo tubulitis y vasculitis severas (CD8 citotóxicas, monocitos, células plasmáticas) también es más frecuente en los trasplantes renales incompatibles. Es la mayor causa de disfunción severa y pérdida de injerto²⁷.

La información sobre las complicaciones a largo plazo con la administración de los tratamientos de desensibilización es limitada en cuanto al riesgo de infecciones, enfermedades malignas, diabetes, y enfermedades cardiovasculares. Kahwaji *et al.*²⁸ en un trabajo en el que compararon las infecciones en trasplantes compatible frente a trasplantes incompatibles no encontraron un mayor porcentaje de infecciones serias en los pacientes tratados con rituximab e inmunoglobulinas intravenosas, sin embargo Baek *et al.*²⁹ en una serie retrospectiva sí observaron un incremento significativo en los pacientes tratados con este anticuerpo monoclonal. Montgomery³⁰ en un estudio longitudinal de 211 pacientes trasplantados con un riñón HLA incompatible describió 35 defunciones por problemas cardíacos (42 %), por infecciones (17 %) y el resto por causas varias.

Las infecciones virales son frecuentes y el citomegalovirus, el agente más habitual y responsable de la morbimortalidad de estos pacientes (hepatitis, neumonitis, retinitis y la neumonitis intersticial, la más grave y fatal). Suelen ocurrir en los primeros cuatro meses postrasplante. Otros virus descritos son el herpes zóster y adenovirus causante de cistitis hemorrágica, generalmente auto limitada²⁸.

Las infecciones bacterianas son las responsables de infecciones del tracto urinario (30 – 80 %), suelen ser posteriores al cuarto mes del trasplante²³.

Parece que el riesgo de infección está en relación directa con la intensidad del tratamiento inmunosupresor administrado. Sin embargo, hay algunos autores como Sharif³¹ que han visto alguna relación con el fenotipo eritrocitario y un mayor riesgo de padecer infecciones por el virus BK en los trasplantes ABO incompatibles que en los HLA incompatibles.

Justificación y objetivos

A pesar del alto número de trasplantes renales realizados en nuestro país, es importante el número de pacientes que necesitan un riñón y están en lista de espera. El descenso del número de cadáveres para donaciones, los avances en la obtención del órgano donado, el mejor conocimiento y control de las barreras inmunológicas, unidos a la implicación de los profesionales y de las autoridades sanitarias han permitido un claro incremento del número de donantes vivos de riñón.

El desarrollo del programa nacional del trasplante cruzado permitirá incrementar, de forma significativa, el número de trasplante de donantes vivos compatibles. Sin embargo, existe un grupo de pacientes renales a los que son más difíciles encontrarles un donante compatible y a los que es necesario ofertar una opción terapéutica.

Lo expuesto justifica la necesidad de este informe teniendo como objetivo determinar el estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible con vistas a la implementación de esta tecnología, analizar la eficiencia relativa a esta técnica y establecer el coste y el impacto económico que pueda suponer en nuestro sistema nacional de salud.

Parte 1.

Estado de situación del trasplante renal de donante vivo incompatible

Objetivos

Conocer la supervivencia del injerto y la supervivencia y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante renal de donante vivo incompatible.

Material y métodos

Metodología para la revisión sistemática

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados e informes de evaluación, utilizando las palabras claves “*incompatible living kidney trasplant*” en la *Cochrane Library*. Se buscó también en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericanos ClinicalTrial.gov^a.

Las bases referenciales consultadas hasta diciembre de 2012 fueron Medline (incluido Pre-medline mediante PUBMED), Embase y WOS (*Web of Science*) con el término en texto libre. En el Anexo 1 se recogen las estrategias de búsqueda de Medline y Embase. Posteriormente, se ha realizado una actualización de la búsqueda en las principales bases de datos referenciales (Medline –a través de Ovid– y Embase), hasta enero de 2014.

Así mismo, se realizó una revisión manual de los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como *The Emergency Care Research Institute (ECRI)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Se estableció límite por idioma, seleccionando aquellos trabajos escritos en inglés, español, francés, portugués, italiano y alemán.

En una primera fase se eliminaron los duplicados de cada búsqueda y entre la combinación de las distintas bases. Posteriormente, se seleccionaron a través de los resúmenes los artículos que cumplían los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda. Finalmente se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes.

Criterios de inclusión

Tipo de estudio: metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o no, revisiones sistemáticas, informes de evaluación, estudios de cohortes y series de casos relacionados con la pregunta de investigación planteada.

^a <http://clinicaltrial.gov>

Población: Pacientes adultos con una enfermedad renal terminal que como única opción terapéutica tienen un trasplante renal incompatible.

Intervención: Trasplante renal con un órgano de donante vivo incompatible.

Comparación: Cualquier alternativa.

Resultados: Se han analizado los estudios que aportaron datos sobre la función renal, la supervivencia del injerto, la supervivencia del paciente, las complicaciones asociadas, la mortalidad, la estancia hospitalaria y calidad de vida y que hicieron constar un periodo de seguimiento con independencia de su duración.

Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años.
- Estudios no originales: cartas al director, editoriales, comentarios, revisiones de tipo narrativo.
- Series de casos inferiores a 10 pacientes y estudios piloto.
- Resúmenes y comunicaciones a congresos, encuestas, protocolos.
- Estudios experimentales, realizados en animales o *in vitro*.
- Se evaluará exclusivamente el tratamiento de desensibilización y/o inmunosupresión sin aportar datos sobre resultados clínicos, seguimiento, mortalidad y/o supervivencia considerados.

Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Para evaluar los ensayos clínicos se utilizarán las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* adaptadas por CASP España (CASPe)³². Los ECA incluidos serán descritos mediante una hoja estandarizada de extracción de datos.

Las guías de práctica clínica se aceptaron para su consideración si habían sido elaboradas por instituciones de las que se conocen los métodos de trabajo según la metodología internacionalmente reconocida para la elaboración de GPC de calidad de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*³³.

Los informes de evaluación de agencias deben cumplir el listado de comprobación elaborado por el grupo de expertos en la reunión de INAHTA 2001.

Síntesis y clasificación final de la evidencia

Una vez analizada la evidencia se redactó un texto de resumen de los artículos incluidos, se clasificaron y se realizó una valoración del conjunto de la evidencia. La evaluación de la calidad global de la evidencia para cada variable de resultado se realizó valorando el diseño de los estudios, de la validez interna, de la consistencia y la precisión de los resultados.

Resultados

Selección de estudios

Recuperamos un total de 297 referencias bibliográficas de todas las bases de datos utilizadas quedando, tras la eliminación de 71 duplicados, un total de 226 artículos aptos para selección. En la Tabla 1 se recogen las referencias localizadas según la base de datos consultadas.

Tabla 1. Referencias localizadas en las búsquedas estructuradas según base de datos consultada

Base de datos	Número de referencias
Medline	127
EMBASE	116
WOK	48
Clinical Trial.gov	6
TOTAL	297

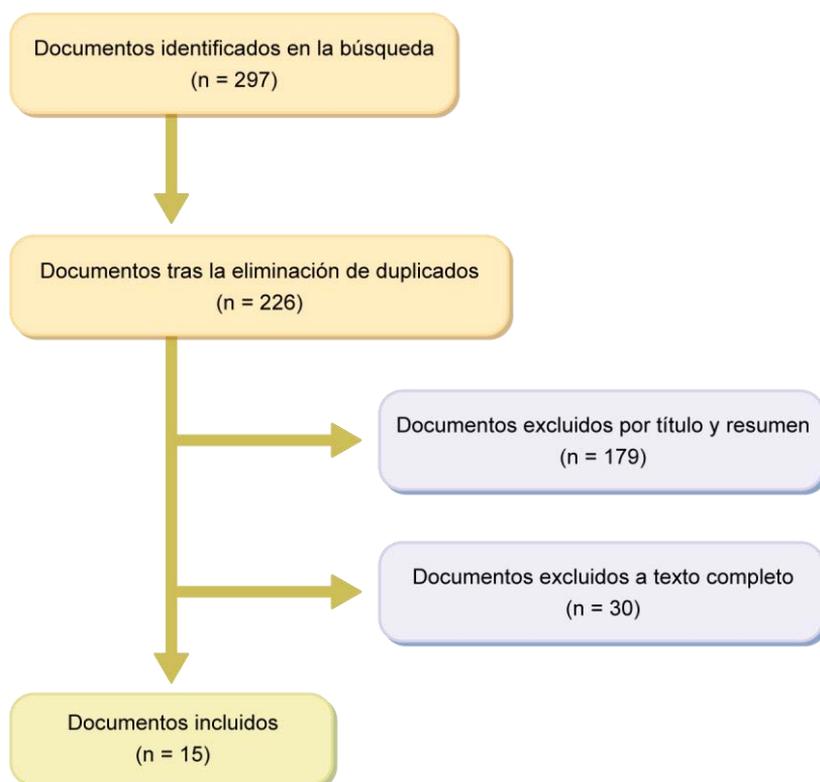
Se realizó una primera selección mediante la lectura de los títulos y los resúmenes de los trabajos. Así se descartaron 179 trabajos (92 por tratar otros aspectos del trasplante renal no incluidos en la pregunta de investigación, 84 por no corresponder al tipo de estudio exigido y 3 por estar escritos en un idioma no seleccionado).

Se seleccionaron para lectura a texto completo 47 trabajos. De ellos se desestimaron 30 (14, por tratar otros temas diferentes a los considerados en la pregunta de investigación, 12, por el tipo de estudio, 3, por tratar de población pediátrica y 1, por idioma coreano) después de su lectura hubo que desestimar dos series de casos por estar incluidas en otras series de sus autores con un mayor seguimiento.

Fue así como se seleccionaron 15 trabajos para su evaluación crítica.

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios



La actualización de la búsqueda bibliográfica no recuperó ningún trabajo que modificara los resultados expuestos a continuación.

Descripción de resultados

Los 15 estudios seleccionados consistieron en 1 de cohortes con grupo control³⁴ y 14 series de casos, de las que 6 tenían un grupo comparador³⁵⁻⁴⁰, careciendo de él las 8 restantes⁴¹⁻⁴⁸.

A continuación, se describen las características y la calidad de los estudios considerados junto con sus principales resultados. Las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 recogen esta información.

Descripción de la población

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ estudiaron una cohorte de 40 pacientes sometidos a un trasplante de donante vivo ABO incompatible (A) y la compararon con los resultados de una cohorte de 43 trasplantes ABO compatibles (B), sin diferencias demográficas entre ellas. La edad media de los receptores fue de 46 ± 11 años y de 44 ± 12 años, mientras que la de los donantes 52 ± 9 y de 50 ± 10 respectivamente.

Los receptores fueron con más frecuencia varones (70 y 79 %), mientras que los donantes fueron generalmente mujeres (68 % y 63 %).

Fue el primer trasplante para el 92 % de los pacientes del grupo A (37) y para un 77 % de los del grupo B (33), mientras que sólo en un 8 % (3) fue el segundo o más trasplante en el grupo A y un 23 % en el grupo B (10).

El tiempo medio en un programa de diálisis previo al trasplante fue de 32 ± 31 meses (0–140) para el grupo A y de 24 ± 25 (0–145) meses para el B. Los dos grupos de pacientes recibieron un órgano HLA compatible.

En los trasplantes incompatibles el grupo sanguíneo del receptor fue mayoritariamente O siendo la combinación donante-receptor más habitual la A₁O (40 %).

La titulación de isoaglutininas previas al trasplante fue superior a 1:128 en un 30 % (12) de los pacientes y la recomendada por el autor como la más adecuada en el momento del trasplante de 1:8.

Series de casos con grupo control

El número de pacientes incluidos en los estudios fue variado como se ve en la Tabla 1. Dos trabajos japoneses fueron los que consiguieron reclutar un mayor número de pacientes, 441 en el trabajo de Takahashi³⁸ y 408 en el de Fuchinoue³⁵. En el resto de trabajos la población fue bastante más reducida: desde los 17 pacientes incluidos en el trabajo de Tanabe⁴⁰ a los 40 del trabajo de Schwartz³⁷. Esto puede estar explicado, al menos en parte, por los diferentes periodos de inclusión de los pacientes que fue de 12 y 8 años para los grupos japoneses^{35,38} y entre 2 y 6 para el resto de estudios.

Los pacientes tuvieron edades comprendidas entre los 34 ± 14 edad y los $54,6 \pm 12$ años. En todos los estudios fueron mayoritariamente los hombres los pacientes más trasplantados.

En los estudios de Fuchinoue³⁵, Schwartz³⁷, Takahashi³⁸ el grupo sanguíneo de los receptores fue con más frecuencia el O. Este dato no fue aportado por el resto de los autores.

El tiempo medio que los pacientes permanecieron en un programa de diálisis fue evaluado únicamente por Fuchinoue³⁵ con una media de 31,2 meses. El trabajo de Schwartz³⁷ aportó datos sobre el número de trasplantes previos (en 7 pacientes fue su segundo trasplante y en 1, el tercero, en el grupo de sufrido receptores incompatibles, mientras que fue el segundo para 14, y el tercero para 2, de los receptores compatibles) y sobre la comorbilidad (diabetes, cardiopatías y obesidad) de los pacientes previa al procedimiento de trasplante.

Todos los estudios evaluaron pacientes con incompatibilidad ABO y con pruebas cruzadas negativas.

Fuchinoue³⁵, Takahashi³⁸ aportaron datos sobre las características de los donantes, en ambos estudios las mujeres donaron un riñón con más frecuencia que los hombres, su edad media fue 54 años, algo superior a la edad de los receptores.

Series de casos sin grupo control

Se consideraron válidos en este apartado ocho trabajos⁴¹⁻⁴⁸. Todos tuvieron un tamaño muestral pequeño, osciló entre los 10 pacientes del trabajo de Oettl⁴³ y los 32 de Katayama⁴⁷. También todos los autores analizaron la incompatibilidad ABO, únicamente Katayama⁴⁷ incluyó a 5 pacientes con incompatibilidad HLA.

El sexo de los pacientes trasplantados fue un dato descrito en cuatro trabajos⁴¹⁻⁴⁴. Los hombres fueron trasplantados en mayor número que las mujeres, sin embargo, fueron más las mujeres las que realizaron la donación^{42,43}. La edad tanto de donantes como de receptores estuvo en un rango de 40 – 50 años.

El grupo sanguíneo de los receptores fue mayoritariamente el grupo O seguido de los grupos B y A mientras que los grupos sanguíneos de los donantes fueron el B y el A^{42,43,45,47}.

En la serie de Oppenheimer⁴², un 36 % de los pacientes se trasplantó antes de recibir tratamiento sustitutivo con diálisis, un 54 % recibió hemodiálisis, y un 10 %, diálisis peritoneal. En la de Kenmochi⁴⁴, sólo cinco pacientes se trasplantaron sin haber sido dializados y el resto tuvo una permanencia de $1,9 \pm 2,34$ años. Oettl⁴³ fue el único autor que dio información sobre el tiempo de espera antes de ser trasplantados: una media de 2,7 años (0,7 – 4,9).

Títulos de anticuerpos

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ realizaron la determinación y titulación de las isoaglutininas del receptor, inicialmente mediante técnicas de aglutinación y luego mediante técnicas en gel. Consideraron que los títulos de isoaglutininas más adecuados para realizar el procedimiento debían de ser iguales o inferiores a 1:4. Más del 30 % de sus pacientes tuvo títulos iniciales de IgG anti A/B superiores a 1:128.

Series de casos con grupo control

Cuatro de los seis trabajos³⁵⁻³⁸ incluidos en este apartado hicieron referencia a los títulos de isoaglutininas previas al trasplante. Siendo bastante diferentes entre ellos. Para Fuchinoue³⁵ el título más adecuado fue 1:16, para Ushigome³⁶ de 1:32, de 1:8 para Schwartz³⁷ y entre 1:8 y 1:16 para Takahashi³⁸. Ninguno de ellos hizo referencia a la metodología empleada para su determinación.

La titulación postrasplante recomendada para evitar el rechazo del injerto únicamente se describió en el trabajo de Schwartz³⁷ (1:16), y la mantuvo realizando plasmaféresis seriadas.

Series de casos sin grupo control

Par la mayoría de los autores de este grupo^{42,43,45,46,47}, la titulación de isoaglutininas óptima con la que el receptor debía llegar al trasplante fue igual o inferior a 1:8, salvo Uchida⁴¹ que estableció los valores de 1:16.

La titulación de isoaglutininas puede ser un factor determinante en el éxito del trasplante y en el rechazo del injerto, por ello Uchida⁴¹ estableció como criterio de selección de los receptores una titulación previa menor o igual a 1:512, cifras superiores fueron motivo de exclusión del paciente para esta modalidad de trasplante.

Por su parte, Oppenheimer⁴² y Kaihara⁴⁶ excluyeron a aquellos pacientes cuyos títulos de isoaglutininas fueron mayores de 1:64. Nordem⁴⁵ aportó los datos de 27 pacientes a los que dividió en dos grupos: pacientes que fueron trasplantados con independencia de la titulación de isoaglutininas (14) y otro en el que se excluyeron aquellos pacientes con títulos superiores a 1:64. Después del trasplante y a largo plazo los títulos de isoaglutininas (13) retornaron a las cifras previas al trasplante⁴⁵.

El trabajo de Katayama⁴⁷ fue el único que incluyó pacientes receptores HLA incompatibles aunque en un número muy reducido (5).

Tratamientos de desensibilización

Existe una gran variabilidad en los protocolos empleados como puede verse los estudios evaluados.

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ realizaron un tratamiento de desensibilización con el anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) con una dosis única (375 mg/m²) administrada cuatro semanas antes del trasplante y sesiones de plasmaféresis y columnas de inmunoadsorción IgG hasta conseguir un título de isoaglutininas 1:4, establecido como el óptimo para trasplante. Para conseguir este objetivo se necesitó una media de $5,9 \pm 3,4$ inmunoadsorciones. Después de la cirugía, 11 pacientes necesitaron inmunoadsorciones adicionales (media 3,5) para mantener los títulos de isoaglutininas en los títulos predeterminados (1:16). Para evitar infecciones relacionadas con la inmunosupresión este autor administró a sus pacientes valaciclovir, fluconazol y trimetropim sulfametoxazol.

Series de casos con grupo control

Los seis autores³⁵⁻⁴⁰ emplearon plasmaféresis con doble filtración, Fuchinoue³⁵ y Ushigome³⁶ también realizaron intercambio plasmático. Excepto Ushigome³⁶ que empleó entre 1 y 4 procedimientos, el resto de autores las realizan en número suficiente para alcanzar título de isoaglutininas más adecuado sin aportar el número absoluto. Takashashi³⁸ realizó inmunoadsorción en 51 de los 441 pacientes, las discontinuó sin hacer referencia al motivo, en el resto de pacientes únicamente utilizó la plasmaféresis para la eliminación de anticuerpos.

La esplenectomía como parte del procedimiento de desensibilización la realizaron Takahashi³⁸ y Tanabe⁴⁰ en el total de sus pacientes. El momento más adecuado para su realización fue una semana antes del trasplante o en el mismo acto quirúrgico. Ninguno de los dos autores utilizó el rituximab. Gloor³⁹ la llevó a cabo únicamente en 10 pacientes y Schwartz³⁷ en los 10 primeros de su serie. Ambos autores dejaron de practicarla al introducir el rituximab en sus protocolos. Solamente Gloor³⁹ dice administrar profilaxis frente al *Neumococo*, *Meningococo* y *Haemophilus influenzae* para evitar complicaciones infecciosas relacionadas con la esplenectomía.

Donde más variabilidad se observó fue en el empleo de rituximab tanto en la dosis como en el momento de su administración. Así, Fuchinoue³⁵, evaluó dos grupos de pacientes receptores incompatibles: GI1 (40) al que administró rituximab siete días antes del trasplante pero en diferentes dosis (100 mg a 6 pacientes, 200 mg a 26 pacientes y entre 500 mg y 1.000 mg a 18). El segundo grupo GI2 (60) fue de receptores incompatibles a los que no les administro rituximab. Por su parte, Ushigome³⁶ administró 200 mg de rituximab en los días 14 y 7 previos al trasplante; Schwartz³⁷, 375 mg/m² una semana antes del trasplante y Gloor³⁹ únicamente lo dio en los episodios de rechazo (375 mg/m²).

Ninguno de los autores refiere haber administrado ningún tratamiento profiláctico para evitar los efectos secundarios relacionados con la administración del anticuerpo monoclonal ni las infecciones asociadas a la inmunosupresión. Takahashi³⁸, añadió tratamiento anticoagulante para evitar el rechazo mediado por anticuerpos que se produce después de trasplante y que es responsable de una coagulación intravascular intrarrenal.

El tratamiento inmunosupresor administrado tanto en la preparación del trasplante como en el postrasplante, con el fin de evitar el rechazo del órgano, también fue muy diferente de un autor a otro, como se muestra en la Tabla 3. Utilizaron los protocolos habituales en sus centros para el trasplante renal compatible, diferentes combinaciones que incluían esteroides, tacrolimus, mofetil micofenolato, ciclosporina A, inmunoglobulinas endovenosas, globulina antitimocítica y basiliximab. Llama la atención la inclusión que hace Tanabe⁴⁰ de la radioterapia local con 150 rad.

Schwartz³⁷ realizó plasmaféresis postrasplante con el objetivo de mantener una cifra de isoaglutininas por debajo de 1:16 y evitar un rechazo agudo. Por su parte, y con el mismo fin, Gloor³⁹ combinó las plasmaféresis, en un número variable de sesiones (1 a 6), con 100 mg de gammaglobulina endovenosa y 375 mg/m² de rituximab.

Series de casos sin grupo control

La esplenectomía formó parte del protocolo de desensibilización en los estudios japoneses^{41,44,46,47}. Uchida⁴¹ la realizó en 13 pacientes, todos tenían unos títulos de isoaglutininas iguales o superiores a 1:512. A estos pacientes no les administró rituximab. Las plasmaféresis, bien de intercambio plasmático o de doble filtración, en un número de sesiones variable (de 1 a 12), fue utilizada por la mayoría de los investigadores pero con diferentes criterios. Oppenheimer⁴² las realizó cuando las pruebas cruzadas fueron positivas, y Oettl⁴³ sólo en caso de rechazo de injerto. Uchida⁴¹ utilizó la inmunoadsorción específica de anticuerpos anti A/B pero sólo en receptores con títulos de

isoaglutininas inferiores a 1:512, cuando la titulación fue superior utilizó en su lugar rituximab, en dos dosis de 150 mg/m² dos semanas antes de trasplante y el día del mismo. Oppenheimer⁴² y Norden⁴⁵ utilizaron también rituximab a las dosis habituales (375 mg/m²). El primer autor, ocho días antes del trasplante y el segundo, cuatro semanas antes. Otros inmunosupresores asociados fueron fármacos habituales pero las combinaciones administradas fueron diferentes en todos los estudios.

Tres autores^{42,43,44} realizaron inmunoadsorción específica también en el periodo postrasplante realizando una media de 2 a 3 sesiones. Kaihara⁴⁶ también asoció plasmaféresis en el postraspl ante inmediato, cuando los títulos de isoaglutininas fueron superiores a 1:64 en un número de sesiones variables hasta conseguir reducirlos a 1:8.

Únicamente dos autores^{42,45} asociaron tratamiento profiláctico frente al Citomegalovirus (CMV) y *Pneumocystis carinii*, y únicamente un investigador⁴⁷ utilizó profilaxis con anticoagulantes.

Función del injerto

Estudio de cohortes

Los resultados para Wilpert *et al.*³⁴ fueron satisfactorios. Valoró la función del injerto mediante las cifras de la creatinina y de aclaramiento renal. El aclaramiento renal fue algo peor en los riñones de donantes incompatibles (50 mL/min/1,73 m² ± 13) que en los compatibles (57 mL/min/1,73 m² ± 17) en el momento del alta hospitalaria, pero se fueron igualando durante el periodo de seguimiento. Los dos grupos de pacientes estudiados presentaron, durante todo el seguimiento, una buena función renal con una cifra media de creatinina de 1,55 mg/dL ± 0,5, en el grupo de receptores incompatibles y de 1,54 mg/dL ± 0,5, en el de compatibles ($p = 0,99$). Los autores tampoco observaron cambios significativos en las cifras de proteinuria a lo largo del seguimiento con 0,21 g ± 0,3 proteínas/g creatinina en el grupo ABO incompatible y 0,16 g ± 0,2 proteínas/g creatinina, en el de compatibles ($p = 0,44$).

Series de casos con grupo control

Sólo tres autores^{35,37,39} hicieron referencia a la función del riñón trasplantado, todos lograron cifras adecuadas de creatinina desde los primeros días del trasplante, sin diferencias significativas con las alcanzadas en el grupo de pacientes que recibieron un riñón compatible.

Fuchinoue³⁵ aportó este dato desglosado durante el seguimiento, siendo adecuado a los 30 días, ($p = 0,384$) al año, ($p = 0,856$) a los tres años ($p = 0,268$) y a los cinco años de seguimiento ($p = 0,814$).

Series de casos sin grupo control

Todos los autores, salvo Kaihara⁴⁶, que no aportó datos, objetivaron desde los primeros días del trasplante una adecuada función renal con cifras de creatinina dentro del rango de la normalidad que se mantuvieron así durante todo el periodo de seguimiento. En la serie de Oettl⁴³ únicamente uno de los pacientes tardó en alcanzar una cifra adecuada de creatinina porque el paciente precisó varias intervenciones quirúrgicas para resolver un problema de obstrucción ureteral y tuvo episodios recurrentes de pielonefritis bacteriana.

Rechazo del injerto

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴, establecieron el rechazo del injerto renal según la clasificación de Banff'07^b. Describieron este fenómeno con una frecuencia similar tanto en los pacientes que recibieron un riñón incompatible como en los que recibieron uno compatible. El rechazo mediado por anticuerpos se produjo en un 5 %, tanto en los receptores incompatibles (2/40) como en el de compatibles (2/43) ($p = 1,00$). El rechazo mediado por células T fue descrito en 9 de 40 pacientes receptores incompatibles (23 %) y en 10 de 43 en el de compatibles (23 %) ($p = 1,00$).

Series de casos con grupo control

Los autores^{38-40,42} que evaluaron los episodios de rechazo del injerto coincidieron en el hecho de que el rechazo mediado por anticuerpos fue más frecuente y con diferencias estadísticamente significativas, en los pacientes que recibieron un riñón de un donante vivo incompatible que en los que lo recibieron de donantes compatibles. Sin embargo, no existieron diferencias en los episodios de rechazo mediado por células.

Otra aportación curiosa fue la descrita por Fuchinoue³⁵. No describió diferencias entre el grupo de receptores de donantes vivos compatibles y el

^b Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-60.

grupo de receptores incompatibles a los que se les administró también rituximab ($p = 0,021$). Sí lo fueron cuando no recibieron rituximab ($p < 0,0001$).

Por su parte, Ushigome³⁶ aportó datos sobre la histología del riñón trasplantado a los 90 días y demostró la existencia de diferencias en la presentación de tubulitis severa (42,9 %) y de glomerulitis (25,6 %) en perjuicio de los órganos de donantes incompatibles ($p < 0,005$) y Gloor *et al.*³⁹ detectaron un mayor número de episodios de rechazos en los receptores de grupo sanguíneo A₂ (40 %, 4 de 10) frente a los no A₂ (13 %, 1 de 8), siendo los títulos de anticuerpos los mejores predictores del rechazo; pacientes con títulos superiores a 1:128 de IgG (4 de 8), incluso aunque hubieran recibido plasmaféresis, sufrieron episodios de rechazo y no los sufrieron aquellos pacientes con títulos iguales o inferiores a 1:32. No encontró correlación con los títulos de anticuerpos IgM.

Series de casos sin grupo control

Un único paciente en el trabajo de Oettl⁴³ sufrió un rechazo del injerto, el cual fue controlado con un tratamiento intensivo con gammaglobulina antitimocítica, inmunoglobulinas policlonales endovenosas, tres inmunoadsorciones y cuatro plasmaféresis.

Norden⁴⁵ por su parte, describió dos episodios de rechazo mediado por células ambos coincidiendo con un descenso de los inmunosupresores que fueron controlados con tratamiento esteroideo. Otros autores que describen este tipo de rechazos, (entre dos y seis)^{41,42,47}, también los controlaron con medicación y no supusieron la pérdida del injerto.

Supervivencia del injerto

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ describieron, tras un seguimiento de 39 meses, una supervivencia del injerto del 100 % en los trasplantes incompatibles frente a un 93 % en los compatibles, que tuvieron un seguimiento de 19 meses ($p = 0,24$). Realizaron un subgrupo de análisis de pacientes quienes recibieron el primer trasplante (37 pacientes ABO-incompatibles y 33 ABO compatibles) obteniendo unos resultados de supervivencia de injerto similares (un 100 % frente a un 97 %) ($p = 0,49$).

Series de casos con grupo control

Esta variable fue descrita por todos los autores salvo Ushigome³⁶. La menor supervivencia del injerto fue descrita por Tanabe⁴⁰ con un 76 %, a 1, 2 y 3 años de seguimiento, similar tanto si se administraba Tracolimus como si administraba ciclosporina A y fue significativamente menor que la que presentó el injerto en los pacientes que recibieron un órgano ABO compatible, no obstante, el autor no dio cifras al respecto ni del porcentaje ni del valor de p .

Gloor³⁹ y Schwartz³⁷, en un seguimiento de un año, tuvieron supervivencias de injerto del 89 % y 96 % sin diferencias significativas con el grupo de pacientes control.

Takahashi³⁸ describió una supervivencia del injerto de un 84 % al año, de un 80 % a los dos años y del 71 % a los tres años, sin diferencias con los pacientes ABO compatibles que presentaron supervivencias del 96 %, 90 %, 81 % en el mismo periodo de seguimiento. Este autor también correlacionó la supervivencia del injerto en función de la edad del receptor alcanzando máximas cifras en edades más jóvenes (menores o igual a 15 años). Los mejores resultados se observaron en los receptores con menos de 30 años. Así mismo, analizó los resultados según el grupo sanguíneo pero no encontró diferencias reseñables. Sí encontró diferencias significativas al añadir tratamiento anticoagulante como profilaxis de patología trombótica de forma que aquellos que la recibieron (223) presentaron cifras de supervivencia del injerto mayores que los que no la recibieron (218) con $p < 0,001$.

Series de casos sin grupo control

La supervivencia del injerto fue superior al 90 % en todas las series consideradas excepto en la de Norman⁴⁸ que fue de un 41,1 % y la de Kaihara⁴⁶ que fue de un 80 % en el primer año de seguimiento y descendió al 64 % en el quinto. Este autor dividió su población en dos grupos de pacientes: uno en el que se trasplantaron todos los pacientes con independencia de los títulos de isoaglutininas y otro en el que se excluyeron aquellos pacientes con títulos superiores a 1:64. Analizada de esta forma, la supervivencia del injerto en el 2º grupo alcanzó el 93 % el primer año y el 76 % el quinto año.

Supervivencia del paciente

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴, tras un seguimiento de tres años, no observaron diferencias significativas ($p = 1$) en la supervivencia de los pacientes, que fue del 98 %, tanto para los pacientes trasplantados con un riñón incompatible como para los trasplantados con un riñón compatible. Se produjo una muerte entre los receptores ABO incompatibles secundaria a una sepsis por *Clostridium difficile* en el día 115 del postoperatorio y en el grupo ABO compatible, un fallecimiento por cáncer de esófago.

Series de casos con grupo control

A pesar de que los periodos de seguimiento fueron muy diferentes en las series evaluadas (desde los 90 días del trabajo de Ushigome³⁶ a los 60 meses de Fuchinoue³⁵) todos los autores obtuvieron una supervivencia superior al 90 %. Takahashi³⁸ pasó de un 93 % en el primer año a un 87 % en el tercero. Sin embargo Fuchinoue³⁵ que es el autor que tiene un periodo de seguimiento más largo (60 meses) describió una supervivencia del 100 % de los pacientes al final de su estudio.

En ninguno de los trabajos se hizo referencia a la calidad de vida de los pacientes trasplantados, ni cuantos precisaron de nuevo un programa de diálisis.

Series de casos sin grupo control

Las series que recogen este dato⁴¹⁻⁴⁸ tuvieron una supervivencia que superó el 95 % (95,2 % – 100 %). No obstante, el tiempo de seguimiento fue diferente (desde $10,2 \pm 10,2$ meses⁴² hasta 60 meses⁴⁶). Llama la atención en el trabajo de Kaihara⁴⁶ que la supervivencia de los pacientes que se trasplantaron con títulos inferiores a 1:64 fue del 100 % mientras que la supervivencia del grupo de pacientes que se trasplantó con independencia de los títulos de isoaglutininas sólo fue de un 50 %.

Complicaciones

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ describieron una mayor tendencia a sufrir complicaciones relacionadas con la cirugía en la cohorte de pacientes con trasplante incompatible. La media de revisiones quirúrgicas en el grupo ABO incompatible fue del 43 % frente a un 26 % en el ABO compatible ($p = 0,11$), las complicaciones hemorrágicas fueron un 25 % y un 11 % respectivamente. La revisión quirúrgica fue de un 28 % en los trasplantes incompatibles y del 7 % en los compatibles ($p < 0,05$). No describió diferencias significativas en el número de complicaciones infecciosas ni de enfermedades malignas entre las dos cohortes. Tampoco las describió en relación a la administración de rituximab.

Series de casos con grupo control

Las complicaciones más habituales fueron las infecciosas y el citomegalovirus, el agente causal más habitual. Fuchinoue³⁵ y Schwartz³⁷ no encontraron diferencias significativas entre las infecciones diagnosticadas en los pacientes ABO incompatibles y los ABO compatibles. Schwartz³⁷ coincidió con otros autores^{36,39} en describir un mayor número de complicaciones relacionadas con la cirugía que además se produjeron en los pacientes que sufrieron algún episodio de rechazo. Hay que recordar que ninguno de los autores refirió haber administrado ningún tratamiento profiláctico adicional.

Series de casos sin grupo control

Las complicaciones infecciosas fueron las descritas por la mayoría de los autores^{41-46,48}. El agente causal más frecuente fue el citomegalovirus^{44,45,47}, seguido del poliomavirus^{43,48}. Otros agentes involucrados fueron el *Pneumocystis carinii* y el *Herpes simplex*.

Entre las complicaciones no infecciosas, algunas estuvieron relacionadas con la cirugía, otras fueron secundarias a los tratamientos administrados y a los episodios de rechazo, bien mediados por células, bien mediados por anticuerpos.

Estancia hospitalaria

Estudio de cohortes

Wilpert *et al.*³⁴ fue el único estudio en el que se hizo referencia al tiempo de hospitalización para los pacientes sometidos a un trasplante incompatible, siendo éste de 21 ± 7 (12–45) frente a los 16 ± 9 (8–70) de los pacientes sometidos a trasplantes compatible.

Series de casos con grupo control

Schwartz³⁷ al comparar los trasplantes ABO incompatibles y los compatibles no encuentra diferencias significativas entre el número de cirugías o el total de hospitalizaciones pero sí describe una tendencia significativa al incremento en la estancia hospitalaria en los tres primeros meses a favor de los trasplantes incompatibles de $15,3 \pm 17,8$ días frente a los $10,4 \pm 11,1$ días en los trasplantes compatibles ($p = 0,121$). Esta mayor estancia hospitalaria podría explicar el menor número de consultas extra hospitalarias que necesitaron el grupo de receptores incompatibles $12,3 \pm 5,6$ visitas frente a las $14,5 \pm 7,0$ visitas ($p = 0,061$) del grupo compatible.

Series de casos sin grupo control

Esta variable no fue analizada en ninguno de los trabajos considerados en este grupo.

Tabla 2. Población de los estudios con grupo control

Autor Año	Receptores							Donantes			Titulación isoaglutininas
	N Incompatibilidad	Sexo M/H	Edad	Grupo ABO	Diálisis previa (meses)	Tx previo	Comorbilidad	Sexo M/H	Edad	Grupo ABO	
Wilpert 2010	GI 40 GC 43 ABO	GI:28/12 GC:34/9	GI:46±11 GC:44±12	29 - O 5 - A 6 - B	GI32±31 GC24±35	GI 37-1º, 3-2º GC33-1º,10-2º	GI 9 GC 8	GI127M:13H GC16 M:2H	GI:52±9 GC:50±10	25-A 9-B 6-AB	1:4 El 30 % tuvieron ≥1:128
Fuchinoue 2011	408 GI:50 GI2:63 GC:280 ABO	GI:16/34 GI2:30/33 GC:109/171	GI:52,6±12 GI2:46,0±13 GC:43,5±13	GI1 10A16B24O GI2 21A 14B 28O GC 126A 54B 64 0 36AB p<0,0001	GI1:31,2 GI2:31,1 GC: 39,7 p=0,382	NC	p=0,620	GI:16M:3H GI2:30M:33H GC:109M:17H	GI:54,8±11 GI2:57,9±9 GC:52,6±12	GI 50A 39B 24AB	1:16
Ushigome 2010	GI:28 GC193GC2:33 ABO	GI:14/14 GC2:13/20 GC2:36/57	GI:54,6±12 GI2:49,7±15 GC:43,7±14	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1:32
Schwartz 2006	GI 40 GC:77	GI:14/26 (65%) GC:78/29(62%)	GI:48,3±14,8 GC:52,2±14 p=0,506	31 - O 6 - A 3 - B	NC	1erGI: 27 (77%) CG: 60 (79%) 2º GI: 7 (20%) GC: 14(18%) 3ºGI: 1(3%) GC: 2(2,6%)	Diabetes Cardiopatía Obesidad	NC	NC	NC	<1:8
Takahashi 2004	GI: 441 GC:1055	GI: 1547/287 (35%/65%) GC. 332/723 (36%/64%)	GI: 34 GC:52	253-O 23-A 88-B	NC	NC	NC	GI:281M/160 34%/36%	GI: 54 (23-79) GC:	NC	<1:8-1:16
Gloor 2003	GI:18 GC: 81 ABO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Tanabe 2000	GI:17 GC: 866 ABO	GI:6M:11H	GI:34±14 GC:52,2±14	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

GI: grupo intervención; GC: grupo control; Tx. Trasplante; NC: no consta.

Tabla 3. Población de los estudios sin grupo control

Autor Año	Receptores							Donantes			Titulación isoaglutininas
	N Incompatibilidad	Sexo M/H	Edad	Grupo ABO	Diálisis previa (meses)	Tx previo	Comorbilidad	Sexo M/H	Edad	Grupo ABO	
Uchida 2012	25 ABO	12M: 13H	45,7 ±14	11-O 7B 2A	NC	25 el 1º	NC	NC	54,4±148,4	7A 2B 5AB A/B/O11	≤16 (1:8-1:4.096)
Oppenheimer 2010	11 ABO	3M/8H	44,4±14,1 (26-70)	8-O 2-B 1-A	36 % predial 54 % hemo 10 % perito	6 el 1º 4 el 2º 1 el 3º	NC	10M/1H	47,8±12,4 (27-63)	9-B 1-B 1-O	<1:8
Oetti 2009	10 ABO	2M/8H	53,5	7-O 2-B 1-A	NC	NC	NC	6M/4H	42,7	8-A 1-B 1-AB	≤1:8 (1.2-1:1024)
Kenmochi 2008	21 ABO	12M/9H	42,8±14,5	NC	1,9±2,34 5 antes de diálisis	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Norden 2005	14 ABO	NC	48 (30-69)	12-O 1A 1B	NC	NC	NC	NC	NC	6A 8B	1:8 ó 1:16 si donante A1 ó A2
Kaihara 2005	27 ABO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	<1:8
Katayama 2002	32 27 ABO 5 HLA	NC	NC	14-O 8-B 5-A	NC	NC	NC	NC	NC	11-A 10-B 6-AB	1:8 ABO (1:16-1:128) Reducción 10-30 % anti HLA

GI: grupo intervención; GC: grupo control; Tx: Trasplante.

Tabla 4. Tratamiento administrado en los estudios con grupo control

Autor Año	Tratamiento desensibilización					Tratamiento antirrechazo	Tratamiento antibiótico profiláctico	Titulación isoaglutininas
	Esplenectomía	Plasmaféresis	Inmunoadsorción Nº (rango)	AntiCD20 mg/m ²	Inmunosupresor			
Wilpert 2010	NO	SI	Glycosorb® A/B 5,9±3,4 (1-17)	375mg/m ² 1 DOSIS -4 sem	Tac 12 ng/mLx7d MMF 2gr/dx7d Pred mg/d IgGIV 0,5 mg/kg/ Baxisilimab	Pred 500,250,100mg Tac 4-8 ng/mL MMF 2gr/d Pred 5 mg	Valaciclovir Trimetropim/sulf Fluconazol	11 pacientes (28 %) 3,5±0,5 (3-4)
Fuchinoue 2011	GI1 SI GI2 NO GC: SI día -7 o durante nefrectomía	Intercambio plasmático ó Doble filtración	NO	En GI1 6=100 mg 26=200mg 18=de 500-1000 mg en tres dosis	MMF 2 mg/d desde -2d CsA o Tac Pred 250 mg día 0 Basiliximab 20 mg Día 0 y +4	Bolos de esteroides	NC	NC
Ushigome 2011		Intercambio plasmático Doble filtración 1-4	NO	200 mg días -7 -14	Tac 0,06mg/kg ó CsA 3mg/kg MMF 25 mg/kg Basiliximab 20 mg	Tac 0,2mg/kg ó Csa 7mg/kg Pred 500m seguido 50 mg7D	NC	NC
Schwartz 2006	en los 10 primeros	Intercambio plasmático	NO	375 mg/m ² 1 semana pretrasplan	Timoglobulina 1,5 mg/kg/d x 10 días Tac 3mg/12h x3 días MMF1g/12h Pred 500mgIV+30mg/d No anticoagulación	NC	NC	Plasmaféresis para mantener <1:16
Takahashi 2004	433	Plasmaféresis Doble filtración	SI Byosynorb® 51 pacientes	NO	CsA 200-250 ng/mL Tac 10-15 ng/mL	MetilPred Plasmaféresis	NC anticoagulantes	NC
Gloor 2003	10 pacientes	Plasmaféresis	NO	Solo en rechazo	ATGAM Tac 15-15 ng/mL MMF 1g/12h Pred 500 +30mg/d	Tac Pred 5mg/dx 3m GC: Daclizumab 1mg/kg si Tx previo	Vacuna <i>Pneumococo</i> <i>Haemophilus Inf</i> <i>Meningococcus</i>	1-6 plasmaféresis con intercambio 100mg/kg IgG iv RTX 375mg/m ² CsA 375mg/m ²
Tanabe 2000	SI	Doble filtración	NO	NO	GI:Metil Pred Tac Azatioprina. ATGAM RTX local 150rad GC: CsA	NC	NC	NC

NC: no consta; Tx: Trasplante.

Tabla 5. Tratamiento administrado en los estudios sin grupo control

Autor Año	Tratamiento desensibilización					Tratamiento antirrechazo	Tratamiento antibiótico profiláctico	Titulación isoaglutininas
	Esplenectomía	Plasmaféresis	Inmunoadsorción	AntiCD20	Inmunosupresor			
Uchida 2012	13SI>1:512 12NO<:512	1-12 Doble filtración Intercambio plas	NO	<1:512 150mg/m ² x2 en-2sem y día0	MMF x1 o x4 sem	Basiliximab 20mg Día 0 y +4 Tac13-18ng/mL CsA 250-300 mg/dL MMF 1-2g/d Metil- Pred500mgx3d	NC	NC
Oppenheimer 2010	NO	Solo si prueba cruzada positiva	SI 5,5±2,6	375mg/m ² día-8 IgG 0,5g/kg-1-4 Si crossmatch 2dosis	Tac+MMF+Pred + Basiliximab ó ATGAM	Pred	CMV Pneumocistis jirove	IgG 0,5g/kg x3 Inmunoadsorción 2,8
Oetti 2009	NO	en rechazo de injerto	Glycosorb®	NO	IgG IV 0,5g/kg día-1 Basiliximab 20mgx2 (días 0 y -4)	Pulsos de esteorides ATGAM o IgGIV	NO	Inmunoadsorción días 2,5,8
Kenmochi 2008	SI (día -14)	Doble filtración (día -6-4-2) Intercambio (día-1)	NO	NO	MMF 4sem Tac 10 días Pred 10 días	MMF Tac Pred Basiliximab	NO	NO
Norden 2005	NO	NC	Glycosorb® (3-6)	375mg/m ² (semana -4)	MMF X10 días	Tac Prednisona	CMV Penumocystitis carinii	Inmunoadsorción días 2,5,8
Kaihara 2005	SI	Intercambio (3-6)	NO	NO	CsA+Pred+AZ Tac+MMF+Pred	NC	Anticoagulantes	Plasmaféresis si >1:64 hasta <1:8
Katayama 2005	SI	Doble filtración (-6,-4,-2,-1)	NO	NO	Pred 10mg/d CsA 100mg/d ATGAM1000mg Ciclofosfamida	NC	NC	NC

NC: no consta; Tx: Trasplante.

Tabla 6. Resultados en estudios con grupo control

Autor Año	Función de injerto creatinina o aclaramiento	Episodios de rechazo Rechazo injerto (Biopsia clasificación Banff 07)	Supervivencia injerto %	Supervivencia paciente	Seguimiento meses	Complicaciones
Wilpert 2010	Gl:1,54mg/dL±0,5 GC:1,55mg/dL±0,5 $p=0,99$ proteinuria $p=0,44$	Células T Banff IA-III Gl:9 (23 %) GC: 10(23 %) $p=1$ Anticuerpos Banff IA-III Gl: (5 %) GC: 10(5 %) $p=1$	Gl:100 % GC:93 % 97 % vs 97 % en 1er Tx $p=0,24$	Gl:98 % 3 años CG:98 % 3 años $p=1$	Gl:39±18 GC:19±12	RIPGI: 1 <i>Clostridium difficile</i> GC:1 CA esófago Infecciosas Gl=GC Quirúrgicas Gl>GC
Fuchinoue 2011	Día 30 $p=0,384$ Gl1 1,46-Gl21,55 GC1,46 1 año $p=0,856$ 3 años $p=0,268$ 5 años $p=0,814$	RMA: Gl1:2 (4 %) Gl2:10 (15,9 %) GC:7 (2,5 %) Gl1-GC $p=0,0221$ Gl1-Gl2 $p<0,001$ RMC: $p=0,0496$	$p=0,726$ 1 año Gl1: 100 Gl2 96,8 GC 99,2 3 años Gl1: 100 Gl2 94,9 GC 93,8 5 años Gl1: 100 Gl2 90,3 GC 88,4	100 % en los tres grupos	60	CMV $p=0,1801$ Gl1 126 %, Gl244 % GC28 % GC- Gl1 $p=0,786$ GC-Gl2 $p=0,048$ Gl1-Gl2 $p=0,010$
Ushigome 2011	NC	90 días Gl>GC tubulitis severa Glomerulitis severa $p<0,005$ RMA $p<0,001$ RMC n.s.	NC	NC	3	NC
Schwartz 2006	Gl: 1,58±0,58 mg/dl GC: 1,69±0,03 mg/dl	AMC Gl: 30 % GC: 3 %	1 año Gl 96 % GC 90 % $p=0,19$ 1 rechazo celular 2 glomerulopatías 1 pseudoaneurisma	1 año Gl:95 % GC: 97 % $p=0,29$	12	Gl: 3,6 ±3,4 GC: 2,7±2,9 $p=0,18$ sobre todo quirúrgicas en pacientes con rechazo muerte Gl: 1HACV;1Colitisisquémica; 1Cardíaca3 indeterminadas
Takahashi 2004	NC	Agudo<3 meses 58 % (256) 159 53 44	1 año Gl: 84 % GC: 96 % NC 2 año Gl. 80 % GC:90 % 3 año Gl:71 % GC 81 %	1 año Gl: 93 % GC: 98 % 2 año Gl: 89 % GC:94 % 3 año Gl:87 % GC 94 %	46	Muerte 37 (variada) Infecciones 83 Gastrointestinal21 Diabetes 15 Hepatitis 9 Quirúrgicas 8 Hipertensión 7

Tabla 6. Resultados en estudios con grupo control. Continuación

Autor Año	Función de injerto creatinina o aclaramiento	Episodios de rechazo Rechazo injerto (Biopsia clasificación Banff 07)	Supervivencia injerto %	Supervivencia paciente	Seguimiento meses	Complicaciones
Gloor 2003	1 año: GI: 1,5±0,5mg/dl GC: 1,6±0,05 mg/dl Aclaramiento GI:56±19mL/minx1,73 m ² GC:55±21mL/minx1,7 3m ²	3 y 12 m 28 % RMA st en A ₂ >1:32	GI: 89 % GC: 96 %	GI: 94 % GC: 99 %	12	10= 0 1 Neumotorax 1CMV 3 RMA= absceso, esofagitis, fibrilación, infecc urinaria, ACV
Tanabe 2000	NC	4 perdidas 3 rechazos agudos 1 muerte x linfoma	GI:76 % con Tac 76 % con CsA GC: p significativa sin cifras	GI: 94 % con Tac 90 % con CsA GC: p n.s	36	NC

GC: grupo control; GI: grupo intervención; NC: no consta; RMA: rechazo mediado por anticuerpos; RMC: rechazo mediado por células; RIP: fallecido.

Tabla 7. Resultados en estudios sin grupo control

Autor Año	Función de injerto creatinina o aclaramiento	Episodios de rechazo Rechazo injerto (Biopsia clasificación Banff 07)	Supervivencia injerto %	Supervivencia paciente	Seguimiento meses	Complicaciones
Uchida 2012	NC	Depósitos de Cd4 2RMA 5RMC	100 %	100 %	54,6±38,6 (4-144)	48 % (12/25) CMV 10 neutropenias x RTX 2 hemorragias 1 absceso
Oppenheimer 2010	48-alta: 1,2±0,28 mg/dL Proteinuria 244,9±213,4	2 RMC agudos (IA IB Banff) con Cd4	99,9 %	99,9 %	10,2±10,2 (4-24)	1 RIP hipovolémico cirugía 6 infecciones urinarias 1 CMV 1 Herpes simple
Oetli 2009	1,37 mg/dL (0,7-2,15mg/dL) Aclaramiento 50ml/min/1,73m ²	1 rechazo 3 episodios RMC (IIA)	99 %	100 %	16,3	6 poliomavirus 1 TVP 1 Obstrucción ureter
Kenmochi 2008	día 7: 421,48±0,99 mg/dL día 14: 1,21±0,72 mg/dL	NO a los 30 días 2 a los 36 meses	90,5 %	95,2 %	36	1 RIP fallo hepático 1 RMC. 6 CMV 1 <i>Pneumocystis carinii</i> 1 Perforación yeyuno
Norden 2005	1,29 mg/dL a 6 meses	2 RMC (IIA) de ellos 1 pérdida de injerto	93 %	100 %	16 (2-41)	No infecciosas 1 pérdida de injerto
Kaihara 2005	NC	GA: 4 (10 días) GB: 1 (14 meses)	1-2-5 años: (80 %, 72 %, 64 %) GA: 57 %, 57 %, 50 % GB: 93 %, 83 %, 76 %	GA: 50 % GB: 100 %	60	GA: CMV <i>Pneumocystis carinii</i> Meningitis aséptica Fallo hepático
Katayama 2005	1,6 mg/fdL (en 23 pacientes)	Agudo 9 (33,3 %) 3RMA (11 %) 6RMC (22 %) 4 pérdidas de injerto HLA en 3/5 (60 %)	NC	NC	24 (3-81)	NC
Norman 2001	1,7 mg/fdL a 12 meses 1,4 mg/fdL a 3 años	31 % episodios 21 % de fallos	41,1 %	NC	44 (6-120)	1 poliomavirus 1 fracaso y diálisis RMA

GC: grupo control; GI: grupo intervención; NC: no consta; RMA: rechazo mediado por anticuerpos; RMC: rechazo mediado por células; RIP: fallecido.

Calidad de los estudios

Para el análisis de la calidad del trabajo de Wilpert³⁴, se empleó la herramienta CASPe para estudio de cohortes resultando una calidad moderada-baja. El tema del estudio estuvo bien definido, tuvo como objetivo comparar diferentes variables entre pacientes que recibieron un riñón incompatible y los que lo recibieron compatible. Los dos grupos tuvieron las mismas características demográficas y fueron reclutados en el mismo periodo de tiempo. Sin embargo, los grupos estudiados no estuvieron claramente definidos ni descritos los criterios de inclusión o exclusión y por las características de la intervención a estudio y de los pacientes no fue posible la aleatorización. Los tamaños de las muestras fueron pequeños. No fue posible el cegamiento. Los resultados se presentaron con valores de $p < 0,05$ y no hubo pérdidas durante la realización del estudio. Los resultados fueron similares a los de otros estudios y podrían ser aplicados en nuestro medio.

Las series de casos tienen un grado de evidencia bajo, únicamente seis tuvieron un grupo comparador³⁵⁻⁴⁰. Todas fueron retrospectivas. Los criterios de exclusión fueron parcialmente descritos en algunos trabajos^{41,42,46}. No obstante los resultados fueron bastante homogéneos entre ellas sobre todo al aportar datos sobre la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.

En ninguna de ellas se describieron las técnicas quirúrgicas empleadas, los periodos de hospitalización, aspectos relacionados con la calidad de vida alcanzada tras el trasplante, recursos sanitarios utilizados en aquellos pacientes donde no se alcanzaron el éxito esperado o como repercutió en la lista de espera de cada centro.

La comparación de los resultados fue dificultada por el hecho de que: los tiempos de análisis fueron diferentes y supuso en algunos trabajos cambios en los procedimientos de desensibilización; las titulaciones de isoaglutininas consideradas como óptimas fueron diferentes y realizadas con tecnologías distintas los criterios de selección de los pacientes; los tratamientos de desensibilización e inmunosupresión fueron distintos de unos trabajos a otros. Las variables supervivencia del injerto y del paciente fueron las más homogéneas a pesar de que los seguimientos postrasplante también fueron muy desiguales.

Discusión

Los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, con independencia de la etiología, tienen como única alternativa terapéutica el tratamiento sustitutivo con diálisis o con un trasplante renal. El número de riñones de cadáveres de donantes se ha reducido en los últimos años, posiblemente en relación con el descenso de los accidentes de tráfico^{1,3}. Este hecho hizo necesaria la utilización de donantes vivos. Aún así, quedaba un importante número de pacientes que no podían beneficiarse de esta modalidad de trasplante por tener algún tipo de incompatibilidad con sus donantes.

Los grupos de investigación japoneses fueron los primeros en utilizar riñones de donantes incompatibles, obteniendo excelentes resultados y comparables a los obtenidos en trasplantes de riñones de donantes vivos compatibles. De forma progresiva esta modalidad terapéutica se fue extendiendo por otros países consiguiendo resultados similares. La implementación de esta tecnología es un objetivo en nuestro sistema sanitario, por este motivo, surgió la necesidad de conocer el estado de situación y el impacto económico que podría suponer.

Los estudios evaluados en esta revisión, mayoritariamente series de casos, fueron de un bajo nivel de evidencia. Las series que aportaron un grupo control no estuvieron analizadas en el mismo periodo de tiempo, salvo los trabajos japoneses. Las poblaciones estudiadas fueron pequeñas, no fueron diseñadas para comparar la efectividad frente a otras alternativas, en su mayoría tuvieron carácter retrospectivo y, por lo tanto, estuvieron sometidas a los sesgos de este tipo de estudio. El seguimiento fue, en general, corto y por eso es posible que no se registraran todas las complicaciones que realmente existieron. La validez interna pudo verse afectada por el sesgo del observador, ya que, no se describió el cegamiento en la lectura de los resultados en ninguno de los estudios. No se describieron las técnicas quirúrgicas en los receptores, la estancia hospitalaria, los posibles reingresos y la calidad de vida, aspectos que influyen en el consumo de recursos sanitarios. No obstante, la coincidencia de sus resultados en algunas de las variables analizadas (función renal, supervivencia del injerto, supervivencia del donante) les dio consistencia.

Los estudios evaluados en esta revisión verificaron que tras la realización de un trasplante renal incompatible se consigue una función renal adecuada^{34,35,37,39,41-45,47,48}. Habitualmente se midió con las cifras de creatinina, algunos autores consideraron también la proteinuria^{34,42} y/o el aclaramiento de creatinina^{39,43}. La medición se realizó en diferentes momentos evolutivos,

inmediatamente después del trasplante^{42,44}, a los treinta días³⁵, después de meses o años en función del tiempo de seguimiento^{34,35-37,43,45,47,48}. Esto dificultó la comparación de los estudios, pero en general, las cifras de estos parámetros estuvieron dentro del rango de la normalidad desde prácticamente el mismo día del trasplante, manteniéndose así durante todo el periodo de seguimiento. En los pocos casos en los que no se consiguió este objetivo fue por motivos no relacionados con el trasplante en sí mismo, sino por alguna complicación secundaria a la cirugía o a alguna infección³⁷. El comportamiento de esta variable fue similar en los pacientes que fueron trasplantados con un riñón compatible^{34,36,39} con $p < 0,001$.

La supervivencia del injerto fue buena, siempre entre 90 y 100 % en el primer año y desciende un poco en el tercer y quinto años de seguimiento. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en los pacientes trasplantados con un órgano compatible, salvo en el trabajo de Tanabe⁴⁰ que describió una peor supervivencia del injerto en los trasplantes renales incompatibles que en los compatibles, no aportó cifras ni valores de p . También fue el autor que describió un tratamiento de desensibilización menos intensivo (esplenectomía y plasmaféresis) y el único que administra radioterapia local.

La supervivencia del paciente fue muy buena, entre el 95 y 100 % en todos aquellos trabajos que describieron esta variable^{34,35-46}. En aquellos trabajos en los que se realizó la comparación^{34,35,37-40} no hubo diferencias significativas con la supervivencia de los trasplantados con riñón compatible. Hecho importante, ya que, son pacientes que pueden llegar al momento del trasplante con una peor situación clínica, han podido estar un mayor tiempo en lista de espera de un donante compatible, reciben una mayor carga de tratamientos inmunosupresores, necesitan un tratamiento de desensibilización, sufren un mayor número de episodios de rechazo que los trasplantes compatibles y un mayor número de complicaciones asociadas.

El éxito de los trasplantes incompatibles se basa en el control de la respuesta de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios presentes tanto previos al procedimiento como a las existentes durante las primeras semanas, siendo imprescindible sortear diferentes barreras inmunológicas⁴⁹. Son sobre estos aspectos donde más variabilidad se ha encontrado en los trabajos evaluados.

Llama la atención que en todos los estudios los receptores fueron mayoritariamente hombres, tal vez porque la patología renal tenga una mayor prevalencia en este sexo y los donantes, habitualmente mujeres, que pueden tener un mayor riesgo de inmunización, desconociéndose cómo esto puede influir en la presencia de episodios o rechazo del injerto. También hay que destacar que el grupo sanguíneo de los receptores de un

riñón incompatible fue habitualmente el O, posiblemente debido a que los pacientes se van acumulando en la lista de espera porque se utilizan a donantes con este grupo en los trasplante compatibles ya que son aptos para receptores de los grupos sanguíneos A y B en detrimento de los pacientes de grupo O. Tal vez fuera necesario revisar y modificar los criterios de selección de los pacientes que están en lista de espera para que se beneficiaran todos de una forma equitativa.

La titulación de isoaglutininas A/B es un punto muy importante, ya que, marcan los resultados del trasplante, determinan no solo el injerto del órgano sino también las complicaciones futuras. Existió una gran variabilidad al respecto en los trabajos que contemplaron esta variable. La carencia de estandarización de los laboratorios puede explicar la carencia en la uniformidad y límites para comparar los resultados entre diferentes centros⁴⁹. Es importante definir el método de titulación de anticuerpos, ya que, existe gran variabilidad entre las pruebas de aglutinación en tubo, la aglutinación en micro columna, micro esferas de vidrio y citofluorometría. El punto de corte, la destreza del técnico, el cambio del personal, los reactivos y las células empleadas, pueden explicar la disparidad de resultados publicados que variaron entre el mínimo y máximo hasta 32 veces para la IgM y 256 veces para la IgG^{49,50}. Cuanto menor sea la cifra de isoaglutininas previa al trasplante mejores serán los resultados: un título de IgG igual o menor 1:8 es el recomendado en la mayoría de los trabajos con un riesgo casi inexistente de rechazo mediado por anticuerpos^{34,36,37,46,243,45,46,47}.

La combinación de tratamientos inmunosupresores y la movilización extracorpórea de los anticuerpos permitió su eliminación o reducción de la sangre de estos receptores incompatibles y con ello mejores resultados en la supervivencia del injerto y del paciente, esto se observó sobre todo en los trabajos de publicación más reciente^{34,35,41,42}. También puede explicarse, porque algunos autores excluyeron a pacientes con titulaciones de isoaglutininas muy altas^{42,46}.

La plasmáferesis fue la técnica más empleada^{34,40,41,43,44,46,47} aunque en los últimos años se está sustituyendo por la inmuoadsorción específica para los antígenos A/B^{34,39,42,43,44} más efectiva pero también más costosa. El número de procedimientos es variable para ambas técnicas en función de la concentración de anticuerpos. El acondicionamiento pretrasplante incluyó la administración de otros fármacos inmunomoduladores como las inmunoglobulinas el anticuerpo, monoclonal anti-CD20 (rituximab), inhibidores de la calcineurina (tracolimus, mofetilmicofenolato), ciclosporina A. Las diferentes combinaciones empleadas en las publicaciones evaluadas hicieron muy difícil su comparación. Donde más diferencias se objetivaron fue en la administración de rituximab^{34-37,41,42,45}. No se observó coincidencia ni en la dosis ni en el momento de su administración.

Lo que sí parece estar claro es que su administración debe de ser antes del trasplante para que su efecto continúe después hasta que se produzca el fenómeno de acomodación⁵¹. Su empleo ha permitido eliminar la esplenectomía de los procedimientos y con ello las complicaciones infecciosas y quirúrgicas relacionadas. La administración de rituximab no está exenta de efectos secundarios pero su conocimiento en otras patologías permitió contrarrestarlos.

Después del trasplante también es necesario realizar un tratamiento dirigido contra las células T basado en la combinación de fármacos como el tracolimus, el mofetilmicofenolato, la ciclosporina, globulinas antilinfocitarias, corticosteroides, anticuerpo monoclonal anti-CD25. Los autores refieren haberlo aplicado igual que en los trasplantes ABO compatibles pero dado que existe un gran desconocimiento de los mecanismos básicos que conducen al acondicionamiento del injerto tal vez sean necesarios estudios para su mejor utilización¹.

A pesar de los resultados favorables derivados de los estudios, cabe destacar las complicaciones que se presentaron. Los rechazos del órgano y los episodios de rechazo fueron la complicación más importante. Su incidencia fue mayor^{35,36,37,38} que en los trasplantes compatibles ($p < 0,001$). Únicamente fue similar en el grupo de trabajo de Wilpert *et al*⁴. Y esto pueda estar en relación, al menos en parte, con la diferencia de tratamientos inmunosupresores administrados en el postrasplante inmediato y en parte al desconocimiento que todavía existe sobre como vencer las barreras inmunológicas. Los rechazos mediados por anticuerpos fueron los más frecuentes^{35,36-39}. Aparecieron en las primeras dos semanas y respondieron a la medicación⁵¹. Los rechazos mediados por células fueron más graves, se trataron con mayor dificultad y fueron los que condicionaron la pérdida del injerto^{35,43,45,47}.

El impacto a largo plazo del rechazo agudo mediado por anticuerpos en el trasplante ABO incompatible no está aún bien establecido. Los factores de riesgo más importantes son la presencia de un título alto de anticuerpos eritrocitarios IgG y la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante. Para evitarlo, en algunos trabajos se han realizado plasmaféresis^{38,41,43,51}, inmunoadsorciones^{40,42,43,44,46} y se han asociado inmunoglobulinas^{36,42} y/o rituximab³⁹ en un intento de mantener el título de anticuerpos por debajo de 1:16. El rechazo en el primer año, sobre todo humoral, marca el pronóstico a largo plazo¹. Junto con la presencia de títulos bajos de isoaglutininas se encuentran depósitos de C4d^{34,36,41}. Su presencia en los trasplantes ABO compatibles se asocia a un mal pronóstico⁵², mientras que, en los ABO incompatibles no se asocia con el rechazo sino con la acomodación y con el desarrollo de daño renal crónico. La inmunosupresión que es necesario conseguir en el paciente para

contrarrestar el efecto de las isoaglutininas circulantes tiene asociado un incremento del número de infecciones siendo el agente causal más habitual CMV, parece razonable establecer un adecuado tratamiento profiláctico y seguimiento mediante estudios de antigenemia así como de otros agentes infecciosos frecuentes en los pacientes inmunosuprimidos, así como, estudiar la necesidad de la profilaxis anticoagulante.

Parte 2.

Evaluación económica

Objetivos

- Recopilar la evidencia relativa a la eficiencia del trasplante de riñón de donante vivo incompatible.
- Estimar el coste del trasplante de riñón de donante vivo incompatible y estimar el impacto económico de utilizar esta técnica en el SNS.

Material y métodos

La metodología se divide en dos apartados, uno por cada objetivo planteado:

1. Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante de riñón incompatible.
2. Evaluación económica propia.

Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible

Búsqueda bibliográfica

Para responder a este objetivo, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura recogida en las principales bases de datos hasta abril de 2013. Las búsquedas fueron efectuadas con la asistencia del Servicio de Documentación de AETSA. Las bases de datos, recursos, plataformas y registros consultados fueron: Medline, Embase, WOS (*Web of Science*), *Cochrane Library*, *Clinical Evidencie*, UptoDate, CRD (*Center for Research and Dissemination*), ECRI, TEC (*Technology Evaluation Center, Blue Cross Blue Shield*), EURONHEED (*European Network of Health Economics Evaluation Databases*), Índice Médico Español (IME) y CEA Registry.

Posteriormente, se ha realizado una actualización de la búsqueda en las principales bases de datos referenciales (Medline –a través de Ovid– y Embase), hasta enero de 2014.

En el Anexo 2 se especifican las estrategias de búsqueda ejecutadas tanto en Medline como en Embase. Para el resto de plataformas y recursos se establecieron estrategias en lenguaje controlado (siempre que fuera posible) y/o en lenguaje libre, tratando de aproximar las estrategias a las búsquedas realizadas tanto en Medline como en Embase. Además se realizó una búsqueda manual a partir de citas bibliográficas localizadas en las publicaciones consultadas.

En este caso, se consideraron para su inclusión los artículos o informes de evaluación con contenido económico (evaluaciones económicas completas tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio,

o análisis de impacto presupuestario). En concreto, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Tipo de estudio: estudios e informes de evaluación que contengan evaluaciones económicas y/o análisis de costes.

Población: pacientes con enfermedad renal terminal con incompatibilidad ABO o/y HLA a la espera de trasplante.

Intervención: trasplante renal de donante vivo incompatible.

Comparador: cualquier terapia renal sustitutiva.

Resultados: costes directos e indirectos, ratio coste-eficacia, ratio coste-efectividad, ratio coste-utilidad, ratio o valores de coste-beneficio, Años de Vida Ganados (AVG) o Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años.
- Estudios sin información económica.
- Resúmenes y comunicaciones a congresos.
- Estudios experimentales, realizados en animales o *in vitro*.
- Se evaluará exclusivamente el tratamiento de desensibilización y/o inmunosupresión sin aportar datos sobre resultados clínicos, seguimiento, mortalidad y/o supervivencia considerados.

En una primera fase se eliminaron los duplicados de cada búsqueda y tras la combinación de las distintas bases. Posteriormente, se seleccionaron, a través de sus títulos y resúmenes, los artículos que cumplían los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

Evaluación crítica de los estudios seleccionados

La evaluación de la calidad de los estudios se efectuó utilizando la escala específica propuesta por el *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado a España (CASPe)³² para evaluaciones económicas.

Síntesis y clasificación final de la literatura sobre eficiencia económica

Una vez analizada la evidencia, se sintetizaron los resultados de cada estudio incluido, elaborándose tablas con las características descriptivas y los datos más relevantes.

Evaluación económica propia

Se planteó la elaboración de una evaluación económica propia, adaptada al SNS, para estimar el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible para pacientes con insuficiencia renal crónica en los que, teniendo la posibilidad de un trasplante de riñón de vivo, no exista compatibilidad entre donante y receptor, por grupo sanguíneo ABO o por haber resultado la prueba cruzada positiva, y estimar el impacto económico de incorporar esta técnica en el SNS.

Para esto, se realizó una descripción de costes y un análisis de impacto presupuestario, en un horizonte temporal de un año desde la perspectiva del SNS.

Análisis de costes

Para la estimación del **coste del trasplante renal de donante vivo incompatible**, se han tenido en cuenta los costes farmacológicos del tratamiento de desensibilización y los costes adicionales asociados a las mayores complicaciones que pudiera haber en comparación con el trasplante compatible, representados por el aumento en el número de días de hospitalización, consumible extra y titulaciones Ac. Anti-A y anti-B.

Costes del tratamiento de desensibilización

Se han contemplado tres tratamientos de desensibilización diferentes.

En primer lugar, se ha calculado el coste del tratamiento de desensibilización utilizando el protocolo llevado a cabo por el Hospital Clinic de Barcelona⁴², para pacientes con incompatibilidad ABO. Dicho protocolo consistió en un tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante con una dosis única de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20, MabThera, Roche®, Nutley, NJ, EE.UU.) a dosis de 375 mg/m², 5 sesiones de inmunoadsorción específica de los anticuerpos A/B (IADS) mediante columnas de adsorción (GlycosorbABO, Glycosorex®, Lund, Suecia) y dos sesiones de inmonoglobulinas policlonales (IVIG) (Flebogamma IV 5 %, Instituto Grífols®, Barcelona, España) a 250 mg/kg de peso cada dosis. En concreto, el tratamiento seguido fue el siguiente:

- MMF: iniciar el día -10 pretrasplante y continuar ininterrumpidamente.
- Rituximab: una sola dosis de 375 mg/m² el día -8 pretrasplante.
- IADS selectiva (Glycosorb®): días -7, -6, -5, -3, -1 pretrasplante, y +2, +4, etc., postrasplante (según títulos de isoaglutininas).

- IVIG (Flebogamma intravenoso 5 %, Instituto Grifols®).
Días: -4 y -1 pretrasplante.
- Tacrolimus: desde el inicio del trasplante.
- Prednisona: desde el inicio del trasplante.

Para la estimación del coste, se han considerado únicamente los costes específicos de los tratamientos aplicados a los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante incompatible (rituximab, Glycosorb® y Flebogamma), no incluyendo aquellos propios de cualquier trasplante renal (tratamiento inmunosupresor propio de cualquier trasplante renal de donante vivo ABO compatible).

En los casos con sensibilización inmunológica y *crossmatch* actual por citometría de flujo positivo, se realizarían recambios plasmáticos en vez de IADS, estimándose el coste del tratamiento de desensibilización también en este caso.

Para pacientes con incompatibilidad HLA no se ha encontrado en España ningún trabajo publicado que nos muestre el protocolo de desensibilización utilizado, a excepción del póster “Desensibilización en trasplante renal de donante vivo entre pacientes con incompatibilidad inmunológica”⁵³, del que no disponemos de más información. En la revisión bibliográfica de eficiencia, se localizó un único estudio que recogía el tratamiento aplicado a pacientes con incompatibilidad HLA en el ámbito de EE.UU. Éste consistía en un tratamiento de desensibilización de IVIG y rituximab pero a dosis más altas (2g/kg/2 dosis de IVIG y 1g de rituximab)⁵⁴. Por último, se ha calculado el coste de este tratamiento de desensibilización.

Costes adicionales del tratamiento, asociado a las mayores complicaciones

En nuestro país, hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio que evalúe los costes de esta opción terapéutica con respecto al trasplante renal de donante vivo compatible.

La revisión bibliográfica realizada en la parte primera de este informe, no arroja datos fehacientes sobre las posibles mayores complicaciones asociadas a este tipo de trasplante, ni los mayores recursos consumidos.

⁵³Presentado en el XXVI Reunión Nacional de Trasplante, San Cristóbal de La Laguna, 7 y 8 de febrero de 2013.

En la revisión bibliográfica de eficiencia, únicamente en el trabajo de Schwartz³⁷ se detallaron los costes del trasplante renal incompatible en comparación con el trasplante compatible, en EE.UU. Un único estudio de nuestra revisión⁵⁵ indicó los costes adicionales de esta técnica en Europa (con el tratamiento de desensibilización utilizado en nuestro ámbito).

A efectos de análisis, se han considerado los siguientes costes adicionales asociados a dicho tratamiento: aumento en el número de días de hospitalización (8 días extra), consumible extra y titulaciones Ac. Anti-A y anti-B.

El **coste del trasplante renal** ha sido extraído del BOE, Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre, por la que se actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria.

Impacto presupuestario

Para estimar el impacto presupuestario de esta técnica en el SNS, se ha considerado que los pacientes susceptibles de trasplante renal de donante vivo incompatible son aquellos que han estado previamente en la lista de trasplante cruzado. De no encontrarse la pareja adecuada, se plantea la posibilidad de realizar un trasplante incompatible aumentando las posibilidades terapéuticas del paciente^{12,16}. Transcurrido este tiempo, fijado en 6 meses, los pacientes tienen la opción o de someterse a un trasplante incompatible, o permanecer en diálisis.

La información suministrada por la ONT es que en el año 2013 el número de receptores en el programa de trasplantes cruzados fue de 174 y se realizaron 41 trasplantes, es decir, un 23,5 % del total de receptores en 2013, con una mediana de tiempo en lista de espera de 6,8 (3,9-18) meses.

Para calcular el impacto económico del trasplante renal de donante vivo incompatible, hemos supuesto que en el año 2014 van a empezar en el programa de trasplantes cruzados de 130 a 250 pacientes. De estos, el 30 % se trasplantará (considerando un avance en la actividad trasplantadora del programa de cruzados), y al 70 % restante se le realizará un trasplante incompatible. Esta opción la hemos comparado con la opción alternativa de que el 70 % de pacientes continúe en diálisis.

Limitaciones

La principal limitación del estudio radica en la escasa información relativa a este procedimiento en España y a la gran variabilidad en el consumo de recursos sanitarios por tipología de paciente y complejidad, así como en los

cambios en las alternativas de tratamiento que se les está dando a estos pacientes en los últimos tiempos.

El cálculo del coste del trasplante renal de donante vivo incompatible ha estado condicionado por la falta de información en España relativa al posible aumento de los recursos consumidos de esta técnica con respecto al trasplante renal de donante vivo compatible. Por tanto, hemos acudido a datos de la literatura extranjera para estimar su coste. Tampoco hemos encontrado en la literatura los protocolos de desensibilización aplicados a pacientes con incompatibilidad HLA, con lo que no hemos podido diferenciar entre los dos tipos de incompatibilidades. Esta limitación la hemos solventado calculando el coste de la desensibilización con diferentes tratamientos, estableciendo así un rango de coste amplio que pueda recoger el coste de cualquier tratamiento de desensibilización utilizado para realizar un trasplante renal de donante vivo incompatible. Sólo se han tenido en cuenta los costes farmacológicos de cada tratamiento.

Para la estimación del impacto presupuestario en el SNS no disponemos de datos sobre el número de pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica en España. El fomento en el último año del programa nacional de donación renal cruzada, así como el impulso de otras iniciativas como el programa de “prueba cruzada virtual” en Andalucía, nos da indicios de que la situación va a ser muy cambiante, favoreciendo la realización de trasplantes compatibles y disminuyendo así, la aplicación de esta técnica. Por tanto, el impacto económico del trasplante renal de donante vivo incompatible va a estar condicionado por cómo avance el resto de iniciativas que hacen posible aumentar el número de trasplantes compatibles, disminuyendo el coste sanitario del tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Debido a esta situación, el modelo desarrollado se basa en un conjunto de supuestos sin evidencia empírica, y establecidos en base a la información recibida por la ONT. Hemos considerado un intervalo de pacientes susceptibles de recibir tratamiento acorde a los datos de receptores y trasplantes realizados en el programa nacional de trasplantes cruzados en el año 2013, y considerando un avance de este programa en nuestro país en cuanto al volumen de pacientes y actividad trasplantadora llevada a cabo. Las hipótesis establecidas en el modelo de impacto presupuestario no han tenido en cuenta los casos en los que determinados pacientes, por criterios clínicos, no puedan recibir un tratamiento de desensibilización.

El modelo realizado tiene una duración de un solo año. Al tratarse de una enfermedad crónica, los efectos de cada terapia deberían evaluarse en un modelo a más largo plazo. Sin embargo, debido a la situación tan

cambiante de la que partimos, no es posible estimar a largo plazo el impacto económico de esta técnica. Los resultados han sido discutidos teniendo en cuenta que los beneficios de esta intervención se verían reflejados en un modelo con una mayor duración.

Resultados

Los resultados se presentan en dos apartados diferenciados en función de los objetivos planteados.

Evidencia relativa a la eficiencia del trasplante renal de riñón incompatible

Las búsquedas realizadas permitieron localizar un total de 123 referencias. Desde el establecimiento de las estrategias de búsqueda se pretendió reducir al máximo la obtención de duplicados, por lo que, en los casos en que las plataformas de consulta, lo permiten se excluyeron de los resultados finales. Posteriormente con un gestor bibliográfico se depuró el resultado y se obtuvieron 122 referencias únicas, según se detalla en la Tabla 1.

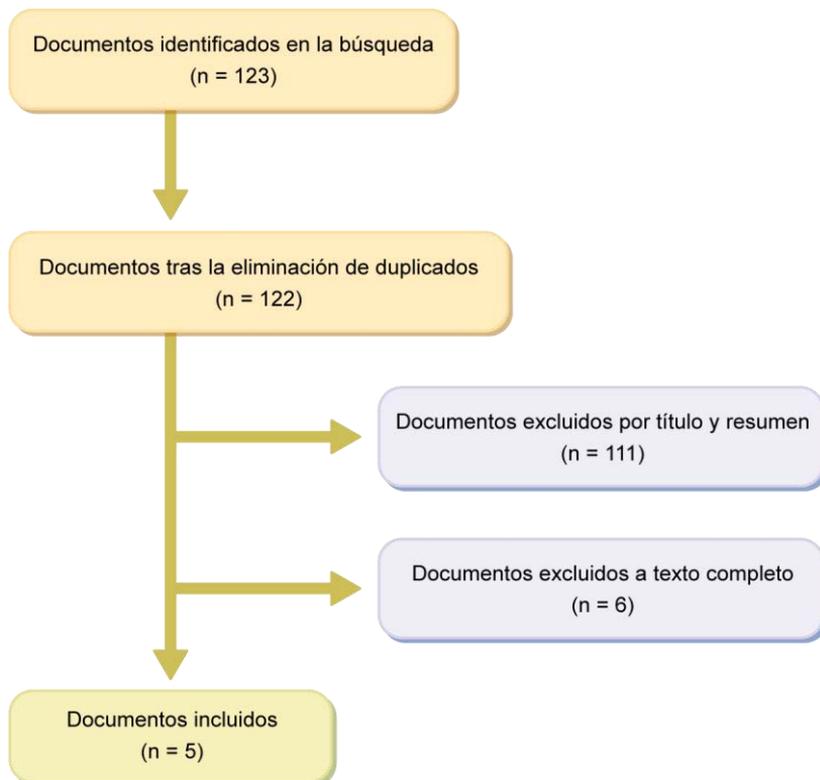
Tras la revisión por título y resumen de todos ellos se procedió a la lectura del texto completo de 11 de ellos. Finalmente se incluyeron en la revisión un total de 5 artículos. El principal motivo de exclusión ha sido la falta de estudios con evaluaciones económicas y/o análisis de costes.

Tabla 1. Referencias localizadas en las búsquedas estructuradas según base de datos consultada

Base de datos	Número de referencias
Medline	39
Embase	6
WOS	76
Cochrane Library	0
UptoDate	1
CRD Databases	0
IME	0
TOTAL	122

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios



La actualización de la búsqueda bibliográfica en enero de 2014 nos ha permitido localizar 5 nuevos documentos en Medline y 4 en Embase, ninguno de los cuales ha cumplido los criterios de inclusión establecidos.

Calidad de los estudios incluidos

La calidad de los estudios incluidos se evaluó siguiendo la guía CASPe³² (ver Anexo 3).

La limitación más importante ha sido la escasa evidencia localizada de trabajos que llevaran a cabo evaluaciones económicas completas.

La calidad general de los trabajos ha sido baja.

Schwartz³⁷ llevó a cabo un análisis detallado de los costes del trasplante en pacientes compatibles y ABO incompatibles a partir de donantes vivos en el ámbito de EE.UU., de calidad moderada. Identificaron con claridad la pregunta de investigación, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos

utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, sin embargo, no presentaron análisis de coste-efectividad. Tampoco realizaron análisis de sensibilidad.

Tydén⁵⁶, Schnitzler y Machnicki⁵⁷ y Genberg⁵⁵ presentaron trabajos de una calidad muy baja, sin presentar en ningún caso análisis de coste-efectividad ni análisis de sensibilidad. Tydén⁵⁶, recalculó los costes del estudio de Schwartz³⁷ con el protocolo de desensibilización utilizado en Europa, pero sin detallar los costes ni las fuentes de datos utilizadas. Schnitzler y Machnicki⁵⁷ también se basaron en el trabajo de Schwartz³⁷ para señalar que el análisis de costes de estos podría estar sesgado a favor del trasplante en pacientes ABO incompatibles y procedieron a rehacer los cálculos utilizando una aproximación más conservadora en términos de la supervivencia del injerto y del coste de la diálisis, también en el ámbito de EE.UU., pero sin detallar las partidas de costes ni las fuentes de datos utilizadas para su obtención. Genberg⁵⁵ calculó el coste adicional de la desensibilización para los pacientes receptores de riñón ABO incompatibles a partir de donantes vivos para el sistema sanitario Sueco, sin indicar tampoco la fuente de obtención de los datos de coste.

Por último, Vo⁵⁴ llevó a cabo un análisis de coste-efectividad del trasplante renal de donante vivo incompatible en pacientes con incompatibilidad HLA en comparación con el tratamiento de diálisis en el ámbito de EE.UU. de calidad moderada. Definieron con claridad la pregunta de investigación, describieron las alternativas, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, llevaron a cabo un análisis de sensibilidad adecuado y aplicaron tasas de descuento apropiadas. Sin embargo, no presentaron análisis incrementales.

El período de seguimiento de los pacientes varió entre los dos meses posteriores al trasplante³⁷ hasta tres años^{54,55} siendo, en cualquier caso, excesivamente breve.

El coste calculado del trasplante renal de donante vivo incompatible difirió en los distintos artículos, debido sobre todo a las diferencias en el protocolo de desensibilización utilizado.

De los 5 artículos incluidos solo uno⁵⁴ estudió a pacientes con incompatibilidad HLA, el resto trató con pacientes ABO.

En la Tabla 2 se detallan las principales características de los estudios utilizados, ordenados por año de publicación. En particular, se describe el tipo de análisis y de pacientes, el tiempo de seguimiento, el protocolo de desensibilización utilizado, el coste total estimado del trasplante renal de donante vivo incompatible y el coste total estimado de diálisis.

Tabla 2. Características de los artículos incluidos en la revisión

Autor Año	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	Tiempo de seguimiento	Protocolo de desensibilización	Coste estimado del trasplante incompatible	Coste estimado de diálisis
Schwartz ³ 2006	Análisis de costes	ABO incompatibles	14 días antes del trasplante, y 90 días posteriores	Plasmaféresis + esplenectomía (o rituximab)	90.300 \$ ± 68.100 \$	270.000 \$
Tydén ⁵⁶ 2006	Análisis de costes	ABO incompatibles	No especifican	Inmunoadsorción + rituximab	No consta. Coste de inmunoadsorción de 18.000 \$ a 36.000 \$	No consta
Schnitzler y Machnicki ⁵⁷ 2006	Análisis de costes	ABO incompatibles	No especifican	Plasmaféresis + esplenectomía (o rituximab)	315.600 \$	372.176 \$
Genberg ⁵⁵ 2008	Análisis de costes	ABO incompatibles	3 años	Inmunoadsorción + rituximab	31.948 € más que trasplante compatible	42.500 €
Vo ⁵⁴ 2013	Análisis de coste-efectividad	HLA incompatibles	3 años	Altas dosis de Inmunoglobulina + rituximab	219,914 \$	238,667 \$

Resultados de los estudios

Schwartz³⁷ realizaron un análisis de los costes del trasplante en pacientes compatibles y ABO incompatibles a partir de donantes vivos en el ámbito de EE.UU. A efectos del análisis estadístico, cada paciente ABO incompatible se emparejó al menos con un paciente compatible similar en términos de sexo, edad, fecha de trasplante, presencia de diabetes mellitus e historial de enfermedad arteriocoronaria. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, mientras que el tratamiento pretrasplante de los receptores ABO incompatibles fue distinto según fueran de los subgrupos de donantes no-A2 o A2. Los pacientes no-A2 fueron sometidos a plasmaféresis previa al trasplante y posterior al mismo durante dos semanas. El plasma fue intercambiado por plasma fresco congelado, que en la mayoría de los pacientes incluyó albúmina e inmunoglobulina. Asimismo, fueron sometidos a esplenectomía o se les administró rituximab. Para los pacientes del subgrupo A2 no se realizó al principio un acondicionamiento previo al trasplante. Tras los primeros resultados el protocolo se modificó y se incluyó la plasmaféresis previa al trasplante y la esplenectomía. Los datos de coste fueron extraídos a partir de una base de datos de costes que proporciona datos estandarizados de los diferentes procedimientos o servicios proporcionados por la Clínica Mayo y otros hospitales afiliados.

Los costes de los procedimientos contemplaron los incurridos por los pacientes en el período comprendido entre los 14 días previos al trasplante y los 90 días posteriores. El coste medio para un trasplante ABO incompatible fue de 90.300 \$ ± 68.100 \$ (rango 42.700 \$ a 390.500 \$), mientras que el coste medio para un trasplante ABO compatible fue de 52.500 \$ ± 25.300 \$ (rango de 34.000 \$ a 153.200 \$). La diferencia de costes asciende a 37.800 \$. Más de la mitad de esta diferencia se explica por los mayores costes en hospitalización (8.800 \$), farmacia (timoglobulina y rituximab, 8.600 \$) y, a más distancia, la aféresis (3.900 \$). Otros conceptos que supusieron mayores costes fueron radiología (3.900 \$), banco de sangre (3.300 \$), laboratorio (2.300 \$) y quirófano (2.200 \$). Los resultados se completaron con análisis que consideraron los pacientes emparejados y diferentes tratamientos pre-trasplante.

En este trabajo también se comparó el coste del trasplante ABO incompatible con el derivado de mantener a los pacientes en diálisis. En EE.UU. se estimó que la espera media de estos pacientes en diálisis era de 5 años, y su coste de aproximadamente 270.000 \$ para este tiempo (54.000 \$/año). Por tanto, estimando que a los 5 años el coste del trasplante incompatible supondría un coste de 140.000 \$, este procedimiento conseguiría ahorrar 130.000 \$ al sistema en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Incluso considerando que algunos pacientes trasplantados podrían volver a diálisis después de tres años (que estiman en un tercio de los pacientes), el ahorro sería aún de 42.000 \$ por paciente trasplantado.

Los autores concluyeron que, a pesar de que el coste del trasplante renal ABO incompatible suponía un incremento en el coste de un trasplante ABO compatible en aproximadamente 38.000 \$ por paciente, se reducían costes con respecto a otra opción terapéutica (como su prolongación en diálisis hasta encontrar un órgano compatible de cadáver o a través de un programa de cruzados), y además aumentaría el número de órganos disponibles provenientes de cadáveres.

Tydén⁵⁶ señaló, en relación al estudio de Schwartz³⁷, que el protocolo seguido en los Estados Unidos difería de forma significativa respecto al utilizado en Europa, introducido en 2001. Este protocolo indicaba el uso de la inmunoadsorción en vez del intercambio plasmático, evitándose las complicaciones derivadas de las múltiples sesiones de plasmaféresis. A su vez, se optaba por el uso de rituximab en lugar de la esplenectomía. La aplicación de este protocolo conllevó unos menores costes (debido a las menores complicaciones asociadas) que eran compensados por el correspondiente a la inmunoadsorción, que podía variar entre los 18.000 \$ y 36.000 \$ dependiendo del número de sesiones de aféresis necesarias. Se concluyó que el procedimiento seguía siendo coste-efectivo cuando se

comparaba con la opción de mantener a los pacientes en diálisis, aunque muchos de los centros de trasplante se resistían a realizar esta técnica por falta de información.

En relación también al estudio de Schwartz³⁷, Schnitzler y Machnicki⁵⁷ señalaron que el análisis de costes podría estar sesgado a favor del trasplante en pacientes ABO incompatibles (al considerar el mejor escenario de funcionamiento renal, y sólo contemplar el coste de los inmunosupresores en el coste del injerto) y procedieron a rehacer los cálculos utilizando una aproximación más conservadora en términos de la supervivencia del injerto y del coste de la diálisis. Contemplaron el coste de la posible vuelta a diálisis y todos los costes médicos del trasplante renal. A pesar de ello, concluyeron también que el trasplante de pacientes ABO incompatibles podía ser coste efectivo con un ahorro del 15 % sobre la diálisis, pero haciendo constar la necesidad de más investigación sobre resultados y costes a largo plazo. Estimaron el coste del trasplante renal incompatible en 315.600 \$ y el coste de la diálisis en 372.179 \$. Alegaron la necesidad de incluir los AVACs en los estudios de coste-efectividad. Matas⁵⁸ estimó que el trasplante renal de donante vivo beneficiaba a los pacientes con 3,5 AVAC más que la diálisis. Valorando cada AVAC en 50.000 \$ (siguiendo las convenciones establecidas para la valoración de los AVACs⁵⁹), los beneficios totales del trasplante renal de donante vivo incompatible se situarían aproximadamente en 231.579 \$ (restando a los costes del trasplante los AVACs ganados).

Genberg⁵⁵ calculó el coste adicional de la desensibilización para los pacientes receptores de riñón ABO incompatibles a partir de donantes vivos, que estimó en 31.948 €, siendo el coste anual de diálisis de 42.500 €. El coste calculado incluyó la adquisición de tres columnas de adsorción (10.638 €), 8 días extra de hospitalización (8.680 €), los costes laborales relativos a 7 sesiones de inmunoadsorción (5.957 €), 30 valoraciones de anticuerpos A/B (1.960 €), una dosis de rituximab (1.939 €), una dosis de inmunoglobulina intravenosa (1.843 €), cuatro mediciones de linfocitos B (510 €) y la colocación de un acceso vascular para la inmunoadsorción (421 €). Concluyeron que, dados los buenos resultados de la intervención a largo plazo y el coste de la diálisis, el protocolo aplicado era coste-efectivo.

Vo⁵⁴ estimó el coste-efectividad de la desensibilización en pacientes HLA incompatibles basado en la administración de altas dosis de inmunoglobulina y rituximab. Elaboró un modelo de Markov comparando el coste de la desensibilización seguida de trasplante, con el coste de permanecer en diálisis, para un período de 3 años. Se aplicaron tasas de descuento (3 %) y los datos de coste fueron actualizados al año 2011 según la tasa de inflación sanitaria. Consideraron un coste de 28.090 \$ para la

desensibilización, de 92.799 \$ para el trasplante y un coste anual de diálisis de 84.639 \$. Los resultados mostraron que el coste a los 3 años para un paciente desensibilizado ascendía a 219.914 \$, mientras que el coste de un paciente en diálisis durante el mismo período era de 238.667 \$, lo que suponía un ahorro a favor de la opción de desensibilización y trasplante de 18.753 \$ por paciente a los 3 años, es decir, el 7,9 % de los costes de un paciente en diálisis, lo que se unía a la mayor supervivencia de los pacientes desensibilizados. El análisis de sensibilidad multivariante realizado mostró que la opción de desensibilización más trasplante era dominante en todos los escenarios considerados. Calcularon asimismo el impacto anual para los Estados Unidos de esta estrategia, que cuantificaron en 683 vidas salvadas y 87 millones de dólares ahorrados.

Evaluación económica propia

Análisis de costes

El coste del tratamiento de desensibilización, utilizando el protocolo llevado a cabo en el Hospital Clinic de Barcelona⁴², viene recogido en la Tabla 3.

Tabla 3. Coste del tratamiento de desensibilización (rituximab, IVIG e IADs)			
	Rituximab,(I)	IVIG (Flebogamma)(II)	Glycosorb(III)
Precio unitario (PVP + IVA)	1.199,61 €/500 mg 241,29 € 100 mg	555,27 € (10 % (10g) vial solucion perfusion 100ml)	3.000 €
Posología	375 mg/m ² (IV)	500 mg/kg (V)	3 columnas. 5 sesiones
Coste del tratamiento sin optimización de viales	3.123,09 €	No procede	No procede
Coste del tratamiento con optimización de viales	3.062,77 €	2.082,26 €	45.000 €
Coste total tratamiento sin optimización de viales	50.205,35 €		
Coste total tratamiento con optimización de viales	50.145,03 €		

(I) El PVP+IVA se ha obtenido del Instituto Catalán de Oncología.
 (II) El PVP + IVA se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS).
 (III) El precio de las columnas específicas de inmunoadsorción (Glycosorb) ha sido obtenido contactando directamente con la empresa suministradora mediante correo electrónico.
 (IV) Estatura media 1,70 m de altura.
 (V) Peso medio de 75 kg.

Se estima, que el coste del tratamiento de desensibilización utilizando rituximab, IVIG e IADS es de 50.205,35 € sin optimización de viales de rituximab, y de 50.145,03 € con optimización de viales.

Utilizando recambios plasmáticos en lugar de IADs, el coste del tratamiento de desensibilización disminuye considerablemente, oscilando entre los 8.387,57 € a 9.374,33 €. La Tabla 4 recoge esta información.

	Rituximab (I)	IVIG (Flebogamma)(II)	Plasmaféresis(III)
Precio unitario (PVP + IVA)	1.199,61 € 500 mg 241,29 € 100 mg	555,27 € (10 % (10g) vial solución perfusión 100 ml)	1.603, 59 €
Posología	375 mg/m ² (IV)	500 mg/kg (V)	4-5 sesiones pretrasplante; 3-4 sesiones postrasplante
Coste del tratamiento sin optimización	3.123,09 €	No procede	No procede
Coste del tratamiento con optimización	3.062,77 €	2.082,26 €	3.242,54 € a 4.168,98 € (VI)
Coste total tratamiento sin optimización	8.447,89 € a 9.374,33 €		
Coste total tratamiento con optimización	8.387,57 € a 9.314,01 €		

(I) El PVP+IVA se ha obtenido del Instituto Catalán de Oncología.
 (II) El PVP + IVA se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS).
 (III) Dato obtenido del BOE del 27 de diciembre de 2012, Ley 9/2011, de 26 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat.
 (IV) Estatura media 1,70 m de altura.
 (V) Peso medio de 75 kg.
 (VI) El valor mínimo es el coste de 4 sesiones pretrasplante de plasmaféresis, y 3 sesiones postrasplante, y el valor máximo al coste de 5 sesiones pretrasplante y 4 postrasplante de plasmaféresis.

Por último, se ha calculado el coste del tratamiento de desensibilización consistente en altas dosis de rituximab e IVIG (1 g de rituximab y 2 g/kg/2 dosis de IVIG). En este caso, el coste del tratamiento estaría en torno a los 25.000 €.

	Rituximab (I)	IVIG (Flebogamma)(II)
Precio unitario (PVP + IVA)	1199,61 €/500 mg	555,27 € (10 % (10g) vial solución perfusión 100 ml)
Posología	1 g/m ²	2 g/kg 2 dosis
Coste del tratamiento	8.162,82 €	16.658,10 €
Coste total tratamiento	24.820,92 €	

(I) El PVP+IVA se ha obtenido del Instituto Catalán de Oncología.
 (II) El PVP + IVA se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS). Se ha considerado a un paciente de 75 kg de peso.

Costes adicionales

El resto de costes considerados para el cálculo del trasplante renal de donante vivo incompatible vienen recogidos en la Tabla 6, y se estiman en 7.477,64 €.

Tabla 6. Otros costes del trasplante renal de donante vivo incompatible	
Estancia hospitalaria (8 días extra) (I)	4.586,64 €
Consumibles extra (II)	931 €
Titulaciones Ac. Anti-A y anti-B (III)	1.960 €
Coste total	7.477,64 €
<small>(I) Coste de hospitalización procedente de las tarifas para facturación y de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2013. (II) Coste estimado en el artículo de Genberg⁵⁵, <i>et al.</i> 2008. (III) Coste estimado en el artículo de Genberg⁵⁵, <i>et al.</i> 2008.</small>	

En la Tabla 7 se resume la estimación del coste del trasplante renal de donante vivo incompatible, teniendo en cuenta los diferentes protocolos de desensibilización contemplados.

El coste más alto de esta técnica se produce al utilizar el tratamiento de desensibilización de rituximab, IVIG e IADS, que, teniendo en cuenta los costes adicionales, aumentaría el coste de un trasplante compatible en aproximadamente 57.682,99 € sin optimización de rituximab, y 57.622,67 € con optimización. Considerando que el coste de un trasplante renal es de 35.913 € (BOE, Orden SSI/2687/2012, de 17 de diciembre), el coste total del trasplante renal de donante vivo incompatible utilizando este tratamiento de desensibilización sería de 93.500 € aproximadamente. Si se utilizan recambios plasmáticos en lugar de IADS, el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible es menor, estimándose en torno a los 52.000 €. Por último, si el tratamiento utilizado es IVIG y rituximab a dosis más altas, el coste del trasplante incompatible estaría en torno a los 61.000 €.

Por tanto, el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible se ha estimado en un rango que oscila entre los 50.000 a 90.000 € aproximadamente.

Tabla 7. Resumen de los costes del trasplante renal de donante vivo incompatible teniendo en cuenta diferentes tratamientos de desensibilización

Tratamientos de desensibilización		Coste del tratamiento de desensibilización	Costes adicionales al trasplante compatible	Coste de trasplante renal	Coste total del trasplante renal de donante vivo incompatible
Rituximab, IVIG e IADs	Sin optimización de viales	50.205,35 €	7.477,64 €	35.913 €	93.595,99 €
	Con optimización de viales	50.145,03 €			93.535,67 €
Rituximab, IVIG y plasmaféresis	Sin optimización de viales	8.447,89 € a 9.374,33 € (I)			51.838,53 € a 52.764,97 €
	Con optimización de viales	8.387,57 € a 9.314,01 € (I)			51.778,21 € a 52.704,65 €
Rituximab e IVIG a mayores dosis	24.820,92 €				68.211,56 €

(I) El valor mínimo es el coste de 4 sesiones pretrasplante de plasmaféresis, y 3 sesiones postrasplante, y el valor máximo el coste de 5 sesiones pretrasplante y 4 postrasplante de plasmaféresis.

Estimación del impacto presupuestario para el SNS

Para estimar el impacto presupuestario de esta técnica en el SNS, se ha considerado que los pacientes susceptibles de trasplante renal de donante vivo incompatible son aquellos que han estado en la lista de trasplante cruzado al menos 6 meses y, por tanto en diálisis. Una vez transcurrido este tiempo, los pacientes a los que no se les ha encontrado un órgano compatible a través del programa de cruzado, tienen la opción de someterse a un trasplante incompatible^{12,16}, o permanecer en diálisis.

Por tanto, después de 6 meses en la lista de espera de trasplante cruzado, y por tanto en diálisis, pueden ocurrir tres opciones:

- Encontrar un órgano compatible a través del programa cruzado.
- Proceder a realizar un trasplante renal de donante vivo incompatible.
- Continuar en diálisis.

El coste de los 6 meses previos en diálisis (hemodiálisis) es de 23.494,32 €^{60,d}, con lo que el coste anual por paciente de las diferentes opciones se estima en:

- Opción 1^e. Trasplante renal compatible a través del programa de cruzado: 59.407,32 € (6 meses de un paciente en diálisis, más el coste del trasplante renal).
- Opción 2. Trasplante renal incompatible (6 meses de un paciente en diálisis, más el coste del trasplante renal incompatible).
 - Con tratamiento de desensibilización rituximab, IVIG e IADs: **117.029,99 € a 117.090,31 €**.
 - Con tratamiento de desensibilización rituximab, IVIG y plasmaféresis: **75.332,85 € a 76.199,01 €** (se refiere al coste mínimo (rituximab con optimización de viales, y 4 sesiones pretrasplante y 3 posttrasplante de plasmaféresis) y máximo (rituximab sin optimización de viales, y 5 sesiones pretrasplante y 4 posttrasplante de plasmaféresis)).
 - Con tratamiento de desensibilización rituximab e IVIG a mayores dosis: 91.707,88 €
- **Opción 3. Diálisis: 46.988,64 €** (coste de un año en hemodiálisis).

Si analizamos los costes a un año, la opción de realizar un trasplante renal de donante vivo incompatible es la opción menos eficiente, con un coste superior a la permanencia en diálisis de 30.000 a 70.000 € por paciente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, por las características de estos pacientes, en muchos casos si no se les da esta opción terapéutica su permanencia en diálisis puede ser mucho más prolongada. Otro año adicional en diálisis supondría un coste de cerca de 94.000 €, valor superior al coste en el que podría situarse el trasplante renal incompatible. Por tanto, a partir del segundo año, esta técnica ahorraría costes al sistema, sin tener en cuenta los beneficios clínicos y emocionales que puede suponer para el paciente evitarles su prolongación en diálisis.

Para calcular el impacto económico del trasplante renal de donante vivo incompatible, vamos a suponer que en el año 2014 van a empezar en el programa de cruzados de 130 a 250 pacientes.

^d “Eficiencia de la diálisis peritoneal versus hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal” realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias de Andalucía.

^e Hemos supuesto que el coste del trasplante cruzado es el mismo que el coste de un trasplante renal.

Teniendo en cuenta los datos de 2013 en el que se trasplantaron más del 20 % de receptores en dicho año, y suponiendo un avance de este programa en España, vamos a establecer los siguientes supuestos:

- Que el 30 % de los pacientes encuentra órgano compatible y al 70 % restante se le realiza un trasplante incompatible.
- Que el 30 % de los pacientes encuentra órgano compatible y el 70 % restante permanece en diálisis los 6 meses posteriores.

Tal y como se ha comentado en las limitaciones del estudio, estos supuestos no considera los casos en los que determinados pacientes, por criterios clínicos, no puedan recibir un tratamiento de desensibilización. Suponer que a un 70 % de los pacientes se les puede realizar un trasplante incompatible parece un supuesto poco realista, teniendo en cuenta que, aproximadamente un 30 % de los pacientes con incompatibilidad HLA están altamente sensibilizados y, por tanto, las probabilidades de desensibilización disminuyen mucho. Sin embargo, no podemos establecer a qué porcentaje de pacientes se les podría realizar realmente el trasplante incompatible, y por tanto, consideramos que todos los pacientes a los que no se les encuentra órgano compatible, tienen la opción de recibir esta alternativa terapéutica, sin considerar sus características individuales.

En la Tabla 8 se recoge el impacto presupuestario para el SNS teniendo en cuenta los supuestos establecidos.

Con estos supuestos establecidos, en un año, dar a estos pacientes la opción terapéutica de un trasplante incompatible, supondría un gasto para el SNS de 3 a 6 millones de euros (considerando que son 130 los pacientes receptores en el programa de cruzados) o de 5 a 13 millones de euros (considerando que son 250 los pacientes receptores) más que esperar en diálisis 6 meses adicionales. Sin embargo, la permanencia en diálisis, sin ofrecer otra alternativa terapéutica, aumenta los costes para el SNS progresivamente, con lo que a partir del 2º año de espera, esta opción deja de ser eficiente en comparación con la realización de un trasplante incompatible con tratamientos de desensibilización menos costosos, y a partir del segundo año y medio, esta técnica (el trasplante renal incompatible) ahorraría costes al SNS con cualquier tratamiento de desensibilización utilizado.

Tabla 8. Impacto presupuestario en el SNS

Número de pacientes en la lista de espera de cruzados	% pacientes	Tratamiento	Coste anual del tratamiento	Impacto económico anual de cada tratamiento	Impacto económico para el SNS	
					130 pacientes	250 pacientes
130 a 250 pacientes	30 % (39 a 75)	TRDVC	59.407,32 €	2.316.885,48 € a 4.455.549 €		
	70 % (91 a 175)	TRDVI (rituximab, IVIG, IADS) (I)	117.090,31 €.	10.655.218,21 € a 20.490.804,25 €	12.972.103,69 €	24.946.353 €
		TRDVI (rituximab, IVIG, Plasmaféresis) (I)	76.199,01 €	6.934.109,91 € a 13.334.826,75 €	9.250.995,39 €	17.790.375,75 €
		TRDVI (rituximab, IVIG a mayores dosis)	91.707,88 €	8.345.417,08 € a 16.048.879 €	10.662.302,56 €	20.504.428 €
	70 % (91 a 175)	Diálisis	46.988,64 €	4.275.966,24 € a 8.223.012 €	6.592.851,72 €	12.678.561 €

NOTA (*) Suponemos que a todos los pacientes se les puede realizar un trasplante renal incompatible.
 TRDVC (trasplante renal de donante vivo compatible a través del programa de cruzados).
 TRDVI (trasplante renal de donante vivo incompatible).
 (I) Valor máximo del trasplante renal de donante vivo incompatible utilizando este tratamiento de desensibilización.

Discusión de eficiencia

Para aportar información acerca de la eficiencia del trasplante renal de donante vivo incompatible, se llevó a cabo una revisión de la literatura de contenido económico (análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de coste o impacto presupuestario) así como un análisis de costes e impacto presupuestario en el SNS.

Bajo los criterios establecidos, se localizaron 5 estudios con contenido económico^{37,54,57}. La limitación más importante fue no disponer de trabajos que realizasen evaluaciones económicas completas que nos pudiesen proporcionar coste por AVAC o AVG. La calidad general de los trabajos fue baja. Únicamente Vo⁵⁴ llevó a cabo un modelo económico para estimar el coste-efectividad de la desensibilización en pacientes HLA incompatibles seguida de trasplante en comparación con la permanencia en diálisis, en un periodo de 3 años. Schwartz³⁷ realizó un análisis detallado de los costes del trasplante en pacientes compatibles y ABO incompatibles a partir de donantes vivos. Aunque definieron los recursos y costes consumidos de cada alternativa, no presentaron análisis de coste-efectividad, ni realizaron análisis de sensibilidad. Tydén⁵⁶, Schnitzler y Machnicki⁵⁷ y Genberg⁵⁵ presentaron trabajos de una calidad muy baja, no sólo porque se basaron fundamentalmente en una descripción de costes, sino porque además no definieron con claridad las fuentes de datos utilizadas para estimar dichos costes.

Sin embargo, aunque la evidencia fue escasa y de mala calidad, las conclusiones arrojadas fueron coherentes entre sí, siendo favorables a los beneficios clínicos y en los ahorros a medio y largo plazo de incorporar esta opción terapéutica en los distintos sistemas sanitarios, cuando la opción alternativa fuese la permanencia en diálisis.

La evaluación económica propia, consistente en una estimación del coste del trasplante renal de donante vivo incompatible en nuestro país, y un análisis de impacto presupuestario, ha estado condicionada por la escasa información relativa a este procedimiento en España. Además, cómo se ha visto reflejado en la revisión sistemática de eficiencia, la evidencia en otros países también es muy escasa, y carente de evaluaciones económicas completas que nos suministren medidas de resultado útiles para poder realizar nuestro estudio.

Con esta información, en nuestro informe se ha tratado de dar respuesta al coste de esta terapia teniendo en cuenta diferentes tratamientos de desensibilización, factor que condiciona en gran medida el coste total del

trasplante de riñón incompatible. Se ha acudido a fuentes de datos extranjeras para estimar los costes adicionales, consecuencia del aumento de recursos consumidos, de este tratamiento con respecto al trasplante compatible. La revisión bibliográfica ha arrojado poca evidencia. A efectos de análisis, hemos supuesto que los mayores recursos consumidos son 8 días extra de hospitalización³⁷, consumible extra⁵⁵ y titulaciones AC.Anti-A y anti-B⁵⁵. Esto supone un coste aproximado de 7.500 €.

Tampoco hemos encontrado en la literatura los protocolos de desensibilización aplicados a pacientes con incompatibilidad HLA, con lo que no hemos podido diferenciar entre los dos tipos de incompatibilidades. Esta limitación la hemos solventado calculando el coste de la desensibilización con diferentes tratamientos, estableciendo así un rango de coste amplio que pudiese recoger el coste de cualquier tratamiento de desensibilización utilizado para realizar un trasplante de riñón de donante vivo incompatible. El primer tratamiento considerado ha sido el utilizado por Hospital Clinic de Barcelona⁴² por ser de las pocas experiencias que tenemos en nuestro país de esta terapia. El coste de este tratamiento lo hemos estimado alrededor de 51.000 €. Otra de las opciones consideradas ha sido estimar el coste de usar plasmaféresis en lugar de IADs, por ser la técnica más utilizada en los trabajos revisados en la primera parte de este informe^{34,41,46,47}. En este caso, el coste se sitúa en un rango de 8.000 a 10.000 €. Por último, hemos calculado el coste de un tratamiento de desensibilización más intensivo de IVIG y rituximab. Esta decisión ha sido consecuencia de que en la revisión bibliográfica hemos encontrado un único estudio⁵⁴ que evaluó el coste del trasplante renal incompatible para pacientes con incompatibilidad HLA. El coste del tratamiento en este caso se ha estimado en 18.000 € aproximadamente.

Por tanto, teniendo en cuenta los diferentes protocolos de desensibilización considerados, los costes adicionales, y el coste del trasplante renal, hemos estimado que **el coste de un trasplante renal de donante vivo incompatible estaría alrededor de los 50.000 a 90.000 € aproximadamente.**

La estimación del impacto presupuestario en el SNS, también ha estado limitada por la escasa información disponible. No nos ha sido posible disponer de datos sobre el número de pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica en España. El fomento del programa nacional de donación renal cruzada, así como el impulso de otras iniciativas como el programa de “prueba cruzada virtual” en Andalucía, nos da indicios de que la situación va a ser muy cambiante, favoreciendo la realización de trasplantes compatibles y disminuyendo así, la aplicación de esta técnica.

Hemos considerado que los pacientes susceptibles de recibir un trasplante incompatible eran aquellos que, después de 6 meses en la lista de espera de cruzados, no se les hubiese encontrado un órgano compatible. Después de este tiempo, los profesionales podrían decidir o realizarles el trasplante incompatible, o que recibieran diálisis. Este supuesto no contempla la posibilidad de que por las características clínicas del paciente, no se les pueda suministrar el tratamiento de desensibilización, o que por el contrario, los profesionales consideren que habría que realizarle el trasplante incompatible sin esperar este tiempo.

Se ha calculado el coste anual por paciente, de estas tres opciones: que después de 6 meses en el programa de cruzados el paciente encuentre un órgano compatible, no encontrar un órgano después de los 6 meses de espera y realizarles un trasplante incompatible, o continuar en diálisis 6 meses adicionales. Calculando el coste anual, el trasplante incompatible es la opción menos eficiente, con un coste superior a diálisis de 30.000 a 70.000 € por paciente. Sin embargo, por las características de estos pacientes, en muchos casos si no se les da esta opción terapéutica, su permanencia en diálisis puede ser mucho más prolongada. Otro año adicional en diálisis supondría un coste de cerca de 94.000 €, valor superior al coste en el que podría situarse el trasplante renal incompatible. Por tanto, a partir del segundo año, esta técnica ahorraría costes al sistema, sin tener en cuenta los beneficios clínicos y emocionales que puede suponer para el paciente evitarles su prolongación en diálisis.

Con los datos aportados por la ONT, en el año 2013 hubo un total de 174 receptores con 185 donantes (varios receptores aportaron más de un donante). De éstos, a un 23,5 % del total de receptores se le realizó un trasplante compatible, es decir, se realizaron 41 trasplantes cruzados, con una mediana de tiempo en lista para trasplante cruzado de 6,8 (3,9–18) meses. La tendencia es que este porcentaje aumente en los próximos años, dada la evolución de trasplante cruzado (año 2009: 2 trasplantes; año 2010: 0 trasplantes; año 2011: 7 trasplantes; año 2012: 16 trasplantes; año 2013: 41 trasplantes) aunque no se puede estimar el número de receptores ni de donantes que va a haber en 2014, ni el número de trasplantes que se van a realizar. Por tanto, para estimar el impacto presupuestario hemos supuesto que el número de pacientes en el programa de cruzados podría estar en un intervalo de 130 a 250 pacientes, y que serán trasplantados un 30 % de ellos (aumentando la actividad trasplantadora en un 10 % con respecto a 2013, dada la evolución del programa). El 70 % restante tendrá la opción de un trasplante incompatible^{12,16} o permanecer en diálisis. Con estos supuestos, en un año, **el impacto económico para el SNS** de sustituir la diálisis por realizar trasplantes renales de donantes vivos incompatibles

estaría en un intervalo **de 3 a 13 millones de euros** (dependiendo del número de pacientes en el programa de cruzados, y del tratamiento de desensibilización utilizado). Sin embargo, en un modelo con una mayor duración, esta opción terapéutica ahorraría costes al SNS en el tratamiento de la enfermedad renal.

En conclusión, el coste del trasplante renal de donante vivo incompatible podría aumentar el coste de un trasplante renal compatible de 19.000 a 59.000€ por paciente, dependiendo del tratamiento de desensibilización utilizado. Si analizamos los costes y estimamos un impacto presupuestario de este tratamiento en un solo año, ésta es una técnica poco eficiente, en comparación con el resto de alternativas. Sin embargo, la permanencia en diálisis supone un coste aproximado de 47.000 € anuales, con lo que en un modelo a largo plazo, este tratamiento ahorraría costes al SNS.

Por tanto, considerando que la enfermedad renal supone un elevado impacto económico sobre el SNS y que esta opción terapéutica además de presentar buenos resultados clínicos, puede ser la única opción para pacientes cuyo futuro podría ser una espera incierta en diálisis, parece claramente aconsejable considerarla como una opción de tratamiento, siempre y cuando se hayan agotado las vías disponibles para la obtención de un órgano compatible.

Conclusiones y recomendaciones

- El trasplante renal de donante vivo incompatible es una buena opción terapéutica para aquellos pacientes con fracaso renal terminal que carecen de un donante de cadáver o de un donante vivo compatible.
- Los estudios evaluados en la revisión sistemática fueron de un bajo nivel de evidencia pero concordantes en los resultados.
- El trasplante renal de donante vivo permite conseguir una adecuada función renal y una supervivencia tanto del órgano trasplantado como del paciente, similares a las que se obtienen con los trasplantes de donantes vivos.
- La variabilidad en los protocolos de desensibilización no permiten establecer cual es la combinación más adecuada. Parece necesaria una movilización extracorpórea (plasmaféresis y/o inmunoadsorción específica anti A/B), y un fármaco inmunomodulador el anticuerpo monoclonal antiCD 20 (rituximab), si bien, está por precisar el momento más adecuado para su administración.
- Todos los estudios evaluados incluyeron pacientes con incompatibilidad ABO. No se trató en profundidad la incompatibilidad HLA por lo que resulta difícil determinar si estos receptores precisan un tratamiento de desensibilización más intensivo.
- La evidencia relativa a la eficiencia del trasplante de riñón de donante vivo incompatible, aunque escasa y de baja calidad, indica que es una opción terapéutica que reduce costes con respecto a prolongar la permanencia de estos pacientes en diálisis.
- El análisis de costes señala que el trasplante renal de donante vivo incompatible podría aumentar el coste de un trasplante renal compatible de 19.000 a 59.000 € por paciente, dependiendo del tratamiento de desensibilización utilizado.
- El análisis de impacto presupuestario indica que, con los supuestos establecidos, en un año, dar a estos pacientes la opción terapéutica de un trasplante incompatible, supondría un gasto para el SNS de 3 a 13 millones de euros más que esperar en diálisis 6 meses adicionales.

- La permanencia en diálisis, sin ofrecer otra alternativa terapéutica, aumenta los costes para el SNS progresivamente, con lo que a partir del 2º año de espera, esta opción deja de ser eficiente en comparación con la realización de un trasplante incompatible con tratamientos de desensibilización menos costosos, y a partir del segundo año y medio, esta técnica ahorraría costes al SNS con cualquier tratamiento de desensibilización utilizado.
- El impacto económico del trasplante renal de donante vivo incompatible va a estar condicionado por como avancen el resto de iniciativas que hacen posible aumentar el número de trasplantes compatibles, disminuyendo la aplicación de esta técnica, y por tanto, el coste sanitario del tratamiento de la enfermedad.
- Parece necesario crear políticas y programas de donación de riñones de donantes vivos puesto que la donación es segura, crear un registro nacional de trasplantes de donante vivo compatible e incompatible que permita un adecuado seguimiento de los receptores lo cual permitirá conocer su evolución clínica, su supervivencia, el impacto real sobre las listas de espera y el coste para nuestro sistema sanitario.

Referencias

1. Arias M, López Hoyos M. Trasplante renal de vivo ABO incompatible. *Nefrología*. 2010;30:10-4.
2. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later, progress, challenges and promises. *N Engl J Med*. 2004;351:2761-6.
3. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74:1377-84.
4. Stegall MD, Dean PG, Gloor JM. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78:653-40.
5. Alexandre GP, Squifflet JP, de Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, et al. Present experience in a series of 26 ABO-incompatible living donor allografts. *Transplant Proc*. 1987;19:4538-42.
6. Beimler J, Zeier M. ABO-incompatible transplantation a safe way to perform renal transplantation? *Nephrol Dial Trasplant*. 2007;22:25-7.
7. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2098-110.
8. Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, et al. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant*. 2004;4:1628-34.
9. Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, Segev DL, Rutter ME, Fabrega AJ, et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med*. 2009;360:1096-101.
10. Ferrari P, de Klerk M. Paired kidney donations to expand the living donor's pool. *J Nephrol*. 2009;22:699-707.
11. Gentry SE, Montgomery RA, Swihart BJ, Segev DL. The roles of dominos and non-simultaneous chains in kidney paired donation. *Am J Transplant*. 2009;9:1330-6.
12. Guirado L. El donante incompatible en trasplante renal de donante vivo. *Nefrología*. 2010;30 (Suppl 2):94-9.

13. Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, Schweitzer E, Hess J, Gurt-Turner C, Jacobs S, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcomes. *Am J Transplant.* 2009;536-42.
14. Ross LF, Woodle ES. Ethical issues in increasing living kidney donations by expanding kidney paired exchange programs. *Transplantation.* 2000;69:1539-46.
15. Zenios SA, Woodle ES, Ross LF. Primum non nocere: avoiding harm to vulnerable wait list candidates in an indirect kidney exchange. *Transplantation.* 2001;72:648-54.
16. Gentry SE, Montgomery RA, Swihart BJ, Segev DL. The roles of dominos and non-simultaneous chains in kidney paired donation. *Am J Transplant.* 2009;9:1330-6.
17. Takahashi K; Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2013;27:1-8.
18. Lynch RJ, Platt JL. Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:481-5.
19. Tanabe T, Ishida H, Horita S, Yamaguchi Y, Toma H, Tanabe K. Decrease of blood type antigenicity over the long-term after ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 2011;25:1-6.
20. Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation.* 2003;75:43-9.
21. van den Berg-Loonen EM, Billen EV, Voorter CE, van Heurn LW, Claas FH, van Hooff JP, et al. Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients. *Transplantation.* 2008;85:1086-90.
22. Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V, et al. Living donor kidney transplantation across positive cross match: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation.* 2009;87:268-73.
23. Sharif A, Alachkar N, Kraus E. Incompatible kidney transplantation: a brief overview of the past, present and future. *QJM.* 2012;105:1141-50.

24. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603-9.
25. Tobian AA, Shirley RS, Montgomery RA, Cai W, Haas H, Ness PM, et al. ABO antibody titer and risk of antibody mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:1247-53.
26. Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, Wadei HM, Winters JL, Moore SB, et al. Histologic findings one year after positive cross-match or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:1841-7.
27. Racusen RC, Colvin RB, Solez K. Antibody mediated rejection criteria an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003;3:708-14.
28. Kahwaji J, Shinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications in kidney transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2894-900.
29. Baek CH, Yang Ws, Paark KS, Han DJ, Park SK. Infectious risks and optimal strength of maintenance immunosuppressants in rituximab-treated kidney transplantation. *Nephron Extra*. 2012;2:66-75.
30. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365:318-26.
31. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1320-7.
32. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2012 [citado 14 dic 2013]. URL: <http://www.redcaspe.org>
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Grading system for recommendations in evidence based clinical guidelines. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2000.
34. Wilpert J, Fischer K-G, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis: an observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3778-86.

35. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011; 91:853–7.
36. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N, et al. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24(Suppl 22):16–21.
37. Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK, Gloor J. Complications, resource utilization and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:155–63.
38. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004;4:1089–96.
39. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation*. 2003;75:971–7.
40. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Shimizu T, Okuda H, Ito S, et al. ABO-incompatible living donor kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc*. 2000;32:1711–3.
41. Uchida J, Kuwabara N, Machida Y, Iwai T, Naganuma T, Kumada N, et al. Excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2012;44:204–9.
42. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, Lozano M, Gutiérrez-Dalmau A, Esforzado N, et al. ABO incompatible living donor kidney transplantation: a dream come true. Experience of Hospital Clinic of Barcelona. *Nefrología*. 2010;30:54–63.
43. Oetli T, Halter J, Bachmann A, Guerke L, Infanti L, Oertli D, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:298–303.
44. Kenmochi T, Saigo K, Maruyama M, Akutsu N, Iwashita C, Otsuki K, et al. Results of kidney transplantation from ABO-incompatible living donors in a single institution. *Transplant Proc*. 2008;40:2289–91.

45. Nordén G, Briggs D, Cockwell P, Lipkin G, Mjörnstedt L, Mölne J, et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoabsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation*. 2006;13:148–53.
46. Kaihara S, Okamoto M, Akioka K, Ogino S, Higuchi A, Kadotani Y, et al. Improved graft survival in ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1804–5.
47. Katayama A, Kobayashi T, Uchida K, Goto N, Matsuoka S, Sato T, et al. Beneficial effect of antibody removal and enhanced immuno suppression in flow cytometry cross match-positive and ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34:2771–2.
48. Norman DJ, Prather JC, Alkhunaizi AM, DeMattos AM, Golconda M, Barry JM. Use of A(2) kidneys for B and O kidney transplant recipients: report of a series of patients transplanted at a single center spanning a decade. *Transplant Proc*. 2001;33:3327–30.
49. Toki D, Ishida H, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H. Acute antibody mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9 56-77.
50. Zachary A, Reinsmoe NL. Antiallograft antibodies: relevance, detection and monitoring. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:410-5.
51. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Practice Nephrol*. 2006;2:221-30.
52. Collins AB, Schnneeberger EE, Pascual M, Saidman S, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2208-14.
53. Rodríguez-Rivera J, García Buitrón J, Portela Pereira P, Aller Rodríguez M, Vázquez-Martul Pazos D, Rodríguez Gómez I, et al. Desensibilización en trasplante renal de donante vivo entre pacientes con incompatibilidad inmunológica. Póster presentado en: XXVI Reunión Nacional de Trasplante; 2013 feb; San Cristobal de la Laguna (Tenerife), España.
54. Vo A, Petrozzino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng, A, et al. Efficacy, outcomes, and cost effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation*. 2013;95:852-8.

55. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008;87:1745-54.
56. Tydén, G. Cost effectiveness of ABO-incompatible kidney transplantations. *Transplantation*. 2006;82:166-7.
57. Schnitzler M, Machnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically "compatible"? *Transplantation*. 2006;82:168-9.
58. Matas AJ, Schnitzler M. Payment for living donor (vendedor) kidneys: a cost-effectiveness analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:216-21.
59. Eichler H-G, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health care resource allocation decision making: How are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. 2004;7:518-28.
60. Márquez-Peláez S, Caro-Martínez A, Adam-Blanco D, Oly-de-Labry-Lima A, Navarro-Caballero JA, García-Mochón L, et al. Eficiencia de la diálisis peritoneal frente a hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda. Estado de situación

Estrategia Medline (Ovid)

- 1 (donor and liv* and (incompatible or "non compatible") and (renal or kidney)),m_titl. (35)
- 2 *Blood group incompatibility/ or *Histocompatibility/ (1511)
- 3 *kidney transplantation (33169)
- 4 living donor/ (9626)
- 5 1 or (2 and 3 and 4) (127)

Estrategia Embase

- 1 (donor and liv* and (incompatible or "non compatible") and (renal or kidney)),m_titl. (48)
- 2 *Blood group incompatibility/ or *Histocompatibility/ (4688)
- 3 *kidney transplantation/ or *kidney allograft/ or *kidney graft/ (39469)
- 4 living donor/ (14396)
- 5 1 or (2 and 3 and 4) (150)
- 6 limit 5 to embase (116)

Anexo 2. Estrategias de búsqueda. Evaluación Económica

Estrategia Medline (Ovid)

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to April Week 2 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <April 23, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <April 23, 2013>

Search Strategy:

- 1 ("18580466" or "16858274" or "16858277" or "16858276" or "20038970").ui. (5)
- 2 Kidney Transplantation/ (40312)
- 3 Blood Group Incompatibility/ (1604)
- 4 Histocompatibility/ (1695)
- 5 ((incompatible or "non compatible") and ((renal or kidne*) and (transplant* or graft* or replace* or donor or donat*))).ti,ab. (592)
- 6 (2 and (3 or 4)) or 5 (998)
- 7 ABO Blood-Group System/ (3348)
- 8 exp HLA Antigens/ (30409)
- 9 7 or 8 (33601)
- 10 Immunosorbent Techniques/ or Immunosorbents/ (1758)
- 11 antibodies, monoclonal/ (85806)
- 12 immunoglobulins/ (10387)
- 13 exp Immunosuppression/ or immunosuppressive agents/ (74185)
- 14 immunologic factors/ (10882)
- 15 Desensitization, Immunologic/ (3657)
- 16 Antibodies/ (29837)
- 17 or/10-16 (201873)
- 18 tu.fs. (929859)
- 19 th.fs. (734150)
- 20 18 or 19 (1514653)

- 21 17 and 20 (85583)
- 22 Graft Rejection/ (26906)
- 23 (((ABO or ABOi) adj4 (incompatib* or blood*)) or HLA antigen* or Histocompatibility desensitizat* or (graft* adj3 reject*) or antibod* or immunologic factor* or immunosuppressi* or Immunosorbent* or immunolog* or immunoadsor?tion or immunoglobulin or rituximab or Glycosorb or Flebogamma).ti,ab. (527729)
- 24 9 or 21 or 22 or 23 (606421)
- 25 exp "Economics-Hospital"/ or "Economics-Pharmaceutical"/ or exp "Costs-and-Cost-Analysis"/ or "Technology-High-Cost"/ or exp "Fees and Charges"/ or "cost of illness"/ (122348)
- 26 ec.fs. (218410)
- 27 25 or 26 (244879)
- 28 6 and 24 (886)
- 29 27 and 28 (17)
- 30 limit 28 to ("economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (best balance of sensitivity and specificity)") (37)
- 31 29 or 30 (41)
- 32 limit 31 to (congresses or editorial or letter) (2)
- 33 31 not 32 (39)

Estrategia Embase

- #1 'kidney transplantation'/de OR 'kidney allograft'/de OR 'kidney graft'/de
- #2 'blood group incompatibility'/exp OR 'histocompatibility'/exp
- #3 incompatible:ab,ti OR 'non compatible':ab,ti AND (renal:ab,ti OR kidne*:ab,ti) AND (transplant*:ab,ti OR graft*:ab,ti OR replace*:ab,ti OR donor:ab,ti OR donat*:ab,ti)
- #4 #1 AND #2 OR #3
- #5 'blood group abo system'/de OR 'hla antigen'/exp OR 'hla system'/de
- #6 ((abo OR aboi OR hla) NEAR/4 (incompatib* OR blood* OR antigen*)):ab,ti
- #7 #5 OR #6

- #8 'immunoabsorbent'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'enzyme linked immunosorbent assay'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'monoclonal antibody'/exp/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunoglobulin'/exp/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunosuppressive treatment'/exp /dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'antibody'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunologic factor'/dm_dt,dd_pe,dm_th
- #9 'immunoabsorbent'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'enzyme linked immunosorbent assay'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'monoclonal antibody'/exp/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunoglobulin'/exp/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunosuppressive treatment'/exp/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'antibody'/dm_dt,dd_pe,dm_th OR 'immunologic factor'/dm_dt,dd_pe,dm_th
- #10 'kidney graft rejection'/de
- #11 histocompatibility:ab,ti AND next:ab,ti AND desensitizat*:ab,ti OR (graft* NEAR/3 reject*):ab,ti OR antibod*:ab,ti OR (immunologic:ab,ti AND next:ab,ti AND factor*:ab,ti) OR immunosuppressi*:ab,ti OR immunosorbent*:ab,ti OR immunolog*:ab,ti OR immunoabsor \$tion:ab,ti OR immunoglobulin:ab,ti OR rituximab:ab,ti OR glycosorb:ab,ti OR flebogamma:ab,ti
- #12 #7 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 #4 AND #12
- #14 #13 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim)
- #15 #13 NOT #14
- #16 'animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)
- #17 #15 NOT #16
- #18 #17 AND [medline]/lim
- #19 #17 NOT #18
- #20 'socioeconomics'/mj OR 'cost benefit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj OR 'cost minimization analysis'/mj OR 'drug cost'/mj
- #21 fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti
- #22 #20 OR #21
- #23 #19 AND #22

Anexo 3. Calidad de los artículos incluidos

Guía CASPe para evaluaciones económicas		Schwartz ³⁷ 2006	Tydén ⁵⁶ 2006	Schnitzler y Machnicki ⁵⁷ 2006	Genberg ⁵⁵ 2008	Vo ⁵⁴ 2013
A. Validez preguntas de eliminación	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SI	SI	SI	SI	SI
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SI	NO	NO	SI	SI
Evaluación costes y consecuencias	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SI	NO	NO	SI	SI
	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SI	NO	NO	SI	SI
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SI	NO	NO	NO	SI
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	NO	NO	NO	NO	SI
B. Resultados	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Costes	Costes	Costes y costes/AVAC	Costes	Costes
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	NO	NO	NO	NO	SI
C. ¿Ayudan los resultados?	9. ¿Sería igualmente efectivo en tu medio?	SI	SÍ	SI	SI	SI
	10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	NO	NO	NO	NO	NO
	11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	NO	NO	NO	NO	NO

