

Original

Trasplante cardiaco con incompatibilidad de grupo

Juan-Miguel Gil-Jaurena^{a,b,*}, Manuela Camino^{b,c}, Corazón Calle^{a,b}, Carlos Pardo^{a,b}, Ana Pita^{a,b} y Ramón Pérez-Caballero^{a,b}

^a Cirugía Cardíaca Infantil, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Cardiología Pediátrica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2021

Aceptado el 10 de noviembre de 2021

On-line el 23 de diciembre de 2021

Palabras clave:

Trasplante
Isohemaglutininas
ABO
Compatibilidad
Incompatibilidad

RESUMEN

Introducción: Desde los primeros trabajos en Canadá, el trasplante cardiaco infantil con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO se ha afianzado globalmente. El escaso título de isohemaglutininas anti-A y anti-B en menores de 12-14 meses permite dicha estrategia. Los resultados publicados confirman la validez a corto y medio plazo. Presentamos nuestra experiencia inicial.

Métodos: Estudio retrospectivo entre septiembre de 2017 y agosto de 2021. Realizamos 31 trasplantes cardíacos infantiles (< 18 años), de los que 16 cumplen criterios de inclusión: títulos de isohemaglutininas < 1/8 y edad inferior a 12 meses. Se define un protocolo de exanguinotransfusión intraoperatoria, en caso necesario. Analizamos los días en lista de espera, el número de episodios de rechazo y la mortalidad en el primer año postrasplante, comparando grupos ABO compatible con no compatible.

Resultados: De los 16 niños, 6 recibieron un corazón de donante no compatible. La media de días en lista de espera resultó menor en el grupo no compatible (42,3 vs. 72,3), con $p = 0,263$. Ninguno de los 6 niños precisó exanguinotransfusión durante el trasplante. Un receptor en cada grupo presentó episodios de rechazo. Falleció un paciente en el grupo no compatible (1/6) y 2 en el compatible (2/10).

Conclusiones: Un tercio (6/16) de los niños incluidos en el programa recibió un órgano no compatible. Ninguno de los 6 trasplantados precisó exanguinotransfusión. La media de días en espera fue menor en el grupo no compatible. No hubo diferencias en el número de episodios de rechazo ni en la mortalidad.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Non-compatible blood group heart transplant

A B S T R A C T

Keywords:

Transplant
Isohaemagglutinins
ABO
Compatible
Non-compatible

Introduction: Since pioneer work in Canada, non-compatible paediatric heart transplantation is gaining worldwide acceptance. Low titres of anti-A and anti-B isohaemagglutinins under 12-14 months of age warrant this strategy. Outstanding short and midterm results encourage joining new programmes. We present our preliminary scores.

Methods: We collected retrospective data between September 2017 and August 2021. Thirty-one paediatric (< 18 years) heart transplants were performed. Sixteen patients met the inclusion criteria: age below 12 months and isohaemagglutinin titres < 1/8. An intraoperative blood-exchange chart was made, when required. Waiting-list days, rejection episodes and death rate in the first year are defined as endpoints, comparing ABO compatible and non-compatible transplants.

Results: Six out of 16 recipients received a non-compatible graft. Waiting-list median was shorter in the non-compatible group (42.3 vs. 72.3 days) with $P = .263$. No blood-exchange was needed in any recipient. One patient in each group presented with rejection episodes. Two patients (2/10) in the compatible and one child (1/6) in the non-compatible group died in the follow-up.

Conclusions: Above one third (6/16) of included recipients received a non-compatible graft. None of them were blood exchanged during transplantation. Waiting list was shorter in this group. No differences in rejection episodes nor death rate in the first year were recorded between compatible and non-compatible groups.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Aproximadamente 500 niños reciben un trasplante de corazón anualmente en todo el mundo. De ellos, 100 son menores de un año. Similar porcentaje (20%) se da en España, donde 10-20

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giljaurena@gmail.com (J.-M. Gil-Jaurena).

menores de 18 años son trasplantados anualmente. Las listas de espera son más prolongadas en menores de 3 meses (con el consiguiente incremento de mortalidad¹, hasta el 25-30%) y en el grupo sanguíneo O. Paradójicamente, la escasa oferta de donaciones en menores puede no encontrar receptores adecuados (discrepancias de grupo, peso, etc.) y algunos corazones válidos resultan desechados². Así, entre 2011-2014, 15 órganos procedentes de donantes menores de 12 kg no fueron aprovechados por discrepancia de grupo ABO, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes.

La producción de isohemaglutininas, con títulos anti-A o anti-B, es muy baja en recién nacidos y lactantes hasta los 12-14 meses³. Además, el sistema del complemento no es totalmente funcional en niños tan pequeños⁴. Estos hallazgos permiten que la compatibilidad ABO pueda ser *transgredida* en edades tan tempranas, facilitando así la posibilidad de incrementar el número de trasplantes cardíacos en las edades más necesitadas.

Desde la introducción de programas de trasplante ABO incompatible (ABOi) en niños a finales de 1990 por West et al. en Canadá⁵, se ha incrementado el número de neonatos y lactantes trasplantados de corazón. Varios estudios han demostrado que la supervivencia precoz es comparable en los niños trasplantados con protocolo ABOi o isogrupo^{6,7}. Trabajos más recientes indican que dichas similitudes en los resultados se mantienen incluso a los 10 años⁸.

Nuestro grupo puso en marcha un programa de trasplante cardíaco infantil ABOi a finales de 2017, siendo pionero en España⁹. Presentamos nuestros resultados iniciales, con la prudencia de manejar unos números modestos y escaso seguimiento.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de pacientes menores de 18 años y sometidos a trasplante cardíaco en nuestro centro, desde septiembre de 2017 hasta agosto de 2021.

Criterios de inclusión en programa ABOi:

1. Edad menor de 14 meses en el momento de inclusión en lista de espera.
2. Título de hemaglutininas igual o menor de 1/8.
3. Determinación quincenal de títulos, excluyendo de protocolo si superan 1/8.
4. Estrategia transfusional: hematíes grupo O, plasma/plaquetas grupo AB.

Treinta y un niños fueron trasplantados en nuestro centro en el citado intervalo de tiempo. De ellos, 16 menores de 14 meses y con títulos de hemaglutininas menores de 1/8 se incluyeron en el programa ABOi. Finalmente, 6 de ellos recibieron injertos de grupo sanguíneo diferente, frente a 10 que resultaron isogrupo (fig. 1).

La [tabla 1](#) recoge el diagnóstico y los procedimientos quirúrgicos previos al trasplante de los 6 pacientes ABOi (cuarta y quinta columnas).

Los trasplantes se llevaron a cabo de manera convencional, siguiendo las estrategias quirúrgicas habituales en nuestro grupo¹⁰. De manera seriada, se realizan varias determinaciones de hemaglutininas:

1. Antes de la entrada en el quirófano.
2. Tras comenzar la circulación extracorpórea (CEC).
3. Treinta minutos después de la entrada en CEC.
4. Antes del despinzamiento aórtico (extracción en el momento de comenzar la sutura de aurícula izquierda, dando tiempo al procesamiento de la muestra).
5. Al finalizar la CEC.

Cualquier título superior a 1/8 en alguna de las determinaciones obliga a una exanguinotransfusión. No se despinza la aorta hasta comprobar que los títulos son inferiores a 1/8, de ahí que la muestra n.º 4 se extraiga con antelación para evitar demoras en su lectura y la prolongación del pinzamiento aórtico. Además de la reserva habitual de hemoderivados para una cirugía con CEC, se amplía la petición en el Banco de Sangre ante la posibilidad de 3 exanguinotransfusiones.

Durante el postoperatorio se mantiene la misma política transfusional: hematíes grupo O, plasma/plaquetas grupo AB (donantes universales). La presencia de títulos superiores a 1/8 requerirá de plasmaféresis.

Analizamos la espera en lista de trasplante (en días) y los resultados quirúrgicos, así como el número de episodios de rechazo en el primer año, comparando los 6 trasplantes ABOi con los 10 isogrupo.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS® versión 25.0.

Resultados

En enero del 2018 se realizaron los 2 primeros trasplantes ABOi de nuestra serie, que resultaron los primeros en España⁹. La [tabla 1](#) recoge datos de edad (rango 1-7 meses) y peso (rango 3-6,1 kg). Tres pacientes (primero, segundo y sexto de la serie) presentaban hipoplasia de cavidades izquierdas y fueron previamente paliados con cerclaje de ramas pulmonares y *stent* ductal. Un niño, con cardiopatía dilatada, recibió un cerclaje pulmonar (primera cirugía) y posteriormente un resincronizador (segunda intervención). El cuarto caso corresponde a una miocardiopatía no compactada biventricular. No precisó cirugías previas al trasplante. Se da la circunstancia de que el donante fue en asistolia controlada¹¹. El quinto niño presentaba fistulas coronarias. Inicialmente ligadas quirúrgicamente, precisaron ECMO central y posterior cambio a posición cervical para cierre de tórax.

La espera en lista de trasplante osciló entre 7 y 113 días, con una media de 42,3 días. Los grupos de donante y receptor se reflejan en la [tabla 1](#). Los títulos de hemaglutininas se mantuvieron negativos en todas las determinaciones en los 6 casos. No se precisaron exanguinotransfusiones.

El paciente 2 presentó un episodio de rechazo humoral el día 15 postrasplante en el contexto de una insuficiencia renal y reajuste de tacrolimus. Preciso ECMO durante 25 días por compromiso hemodinámico, recibiendo 4 ciclos de plasmaféresis.

El seguimiento ha oscilado entre uno y 45 meses. Debido a un episodio de bronquiolitis (positivo para virus respiratorio sincitial), el paciente 4 precisó ingreso con ventilación mecánica el cuarto mes postrasplante, seguido de asistencia tipo ECMO venoarterial y *exitus* eventualmente a los 5 meses.

De manera sucinta, recogemos en la [tabla 2](#) los datos referentes al tiempo de espera en lista, grupos sanguíneos y evolución de los 10 pacientes con hemaglutininas negativas y trasplante isogrupo. La espera osciló entre 3 y 155 días, con una media de 72,3 días. Cuatro de los receptores fueron del grupo O y 3 del A. Un paciente (n.º 8) tuvo 2 episodios de rechazo (días 10 y 45). Dos niños fallecieron: uno en quirófano por hemorragia pulmonar y otro por sepsis a los 4 meses. El rango de seguimiento es de 1-38 meses.

A pesar de la notable diferencia en los días de espera en lista de trasplante (42,3 en el grupo ABOi frente a 72,3 en el resto), no se alcanzó significación estadística ($p=0,263$). La causa más probable es el pequeño tamaño de la muestra ([fig. 2](#)).

Discusión

Las diferentes estrategias para disminuir la lista de espera de trasplante cardíaco en niños han resultado acertadas. Así, la

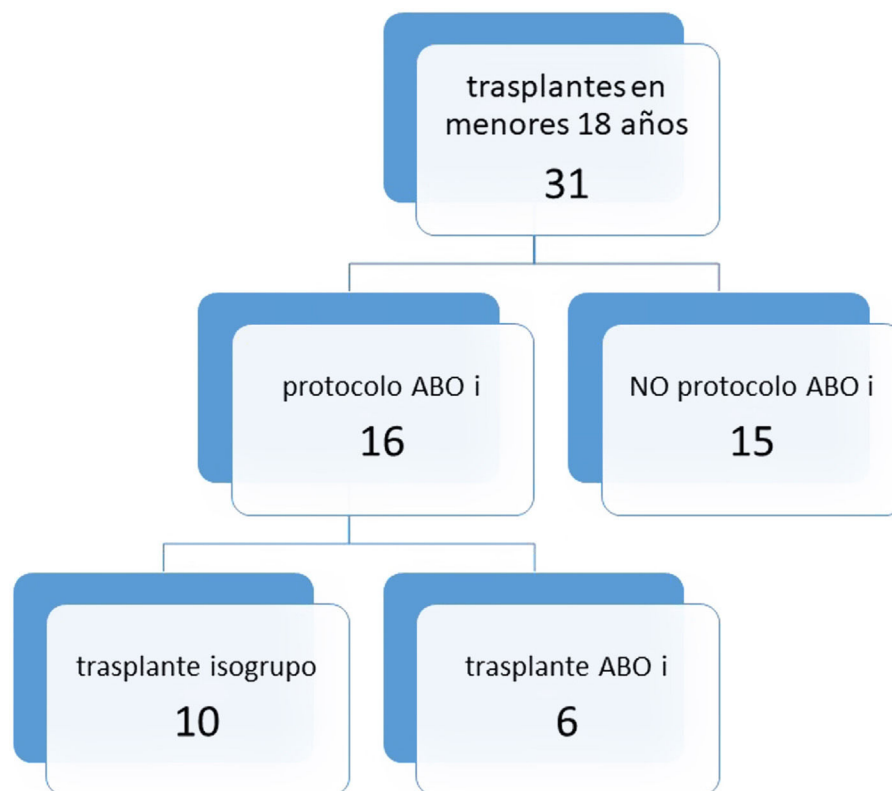


Figura 1. Distribución de trasplantes infantiles. Período septiembre 2017/agosto 2021.

Tabla 1

Pacientes trasplantados con grupos incompatibles y hemaglutininas negativas

N.º	Edad (meses)	Peso (kg)	Diagnóstico	Cirugías previas	Espera (días), media 42,3	Grupo donante	Grupo receptor	Rechazo (primer año)	Evolución (meses)
1	5	5	Hipoplasia cavidades izquierdas	Cerclaje ramas pulmonares, <i>stent</i> ductus	113	B	A		45
2	4	4,6	Hipoplasia cavidades izquierdas	Cerclaje ramas pulmonares, <i>stent</i> ductus	68	A	B	Día 15 ECMO (25 días)	44
3	7	6,1	Cardiopatía dilatada	Cerclaje, resincronizador	34	B	O		14
4	2	3,2	Ventrículos no compactados		17	A	B		5 VRS 4.º mes ECMO 5.º mes Exitus 5.º mes 5
5	3	3,5	Fístula coronaria	Cierre fístula ECMO (21 días)	15	A	B		
6	22 días	3	Hipoplasia cavidades izquierdas	Cerclaje ramas pulmonares, <i>stent</i> ductus	7	AB	O		1

discrepancia de peso entre donante y receptor o la introducción de programas ABOi permiten un mayor aprovechamiento de los escasos órganos ofrecidos. Esto se traduce, si no en un aumento de las donaciones, sí en un descenso en el tiempo en lista de espera (42,3 vs. 72,3 días en nuestra serie). El grupo más favorecido al respecto es el O¹². Recordemos que los pacientes del grupo AB no se ven influidos por esta política, ya que resultan beneficiados por ser «receptores universales». Mientras algunos equipos comenzaron ofreciendo corazones de grupo sanguíneo

incompatible a niños deteriorados tras espera infructuosa de órganos compatibles⁷, nuestra estrategia fue clara desde un principio: tamaño (peso/talla) como parámetro único de inclusión, obviando el grupo ABO.

Conocemos los resultados a corto y largo plazo de esta nueva táctica de distribución⁸. A pesar de lo breve de nuestra serie, la evolución inicial en términos de rechazo y supervivencia durante el primer año es superponible a lo publicado. Habida cuenta de que no fue precisa exanguinotransfusión durante el trasplante en

Tabla 2
Pacientes con trasplante isogrupo y hemaglutininas negativas

N.º	Espera (en días), media 72,3	Grupo donante	Grupo receptor	Rechazo (primer año)	Evolución (en meses)
1	63	A	A		38
2	89	O	O		37
3	127	O	O		Exitus 4.º mes
4	5	B	B		29
5	29	O	AB		27
6	134	A	A		19
7	78	AB	AB		Exitus quirófono
8	40	A	A	Día 10 Día 45	14
9	3	O	O		12
10	155	O	O		5

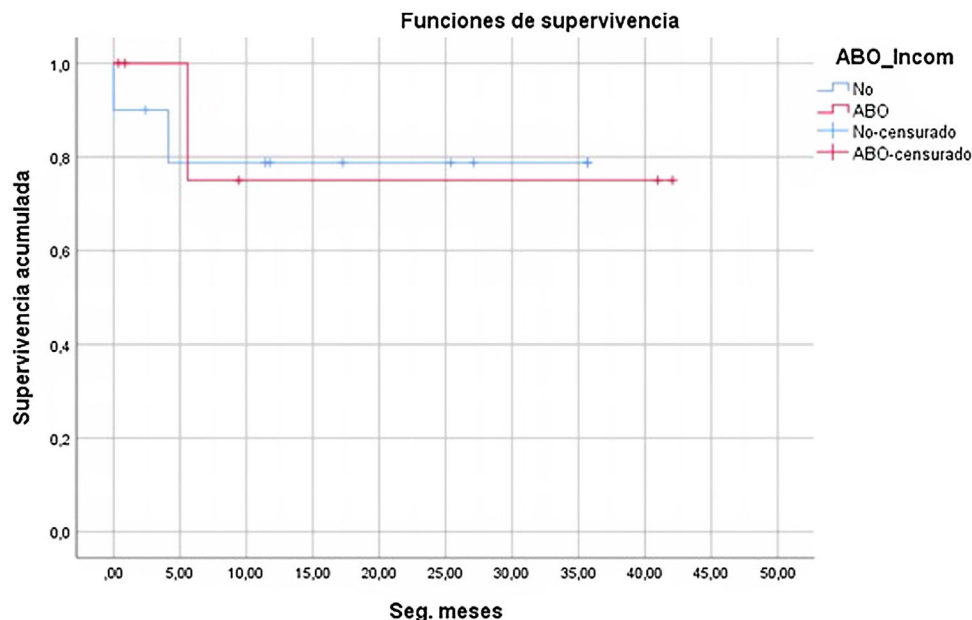


Figura 2. Curvas de supervivencia actuarial ABOi y no ABOi (Kaplan-Meier).

ninguno de nuestros pacientes, nos planteamos la posibilidad de expandir los criterios de inclusión¹³ a mayores de 12-14 meses y/o títulos superiores a 1/8.

Un programa ABOi no aumenta el número de donantes, pero sí obtiene el máximo provecho de los escasos corazones obtenidos para los menores de 12-14 meses. Comenzamos nuestro protocolo de trasplante cardiaco infantil en grupos no compatibles en enero de 2018, con un buen resultado inicial. Por otro lado, la donación en asistolia sí aumenta el número de donantes¹⁴. Las estrategias ABOi y donación en asistolia controlada no son excluyentes entre sí, más bien al contrario, pueden solaparse como se demostró en nuestro paciente n.º 4¹¹. Bailey, pionero en trasplantes cardiacos neonatales, predijo un incremento de los mismos basado en la incorporación de maniobras encaminadas al mejor aprovechamiento de los pocos órganos en edades tempranas¹⁵. Sus palabras, visionarias, comienzan a hacerse realidad con programas como el ABOi y la donación en asistolia.

Conclusiones

Teniendo en cuenta las limitaciones propias de una serie breve y con seguimiento escaso, podemos concluir:

1. Un tercio (6/15) de nuestros pacientes incluidos en programa ABOi recibió trasplante de grupo incompatible, sin exanguinotransfusiones.

2. Dicho grupo vio reducida su estancia en lista de espera, sin alcanzar significación estadística (probablemente por lo escaso de la muestra).
3. No hubo incremento en los episodios de rechazo ni mortalidad atribuibles a la incompatibilidad en el primer año.
4. Cabe la posibilidad de aumentar la edad (> 14 meses) y/o los títulos (> 1/8) en el futuro.
5. Los programas ABOi y donación en asistolia son sumatorios, incrementando el número de posibles donaciones en edades tempranas.

Consideraciones éticas

Esta investigación fue aprobada por el Comité ético del Hospital Gregorio Marañón y se obtuvo el consentimiento informado de los progenitores de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Almond CSD, Thiagarajan RR, Piercey GE, Gauvreau K, Blume ED, Bastardi HJ, et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation*. 2009;119:717–27.

2. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo MG, Arizón del Prado JM, Delgado J, et al., Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplant Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2016). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:1098–109, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.0168>.
3. Fong SW, Qaundah BY, Taylor WF. Developmental patterns of ABO isoagglutinins in normal children correlated with the effects of age, sex, and maternal isoagglutinins. *Transfusion*. 1974;14:551–9.
4. Ferriani VP, Barbosa JE, de Carvalho IF. Serum haemolytic classical and alternative pathways of complement in infancy: Age-related changes. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:322–7.
5. West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Lee KZ, Cardella CJ, Benson NL, et al. ABO incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med*. 2001;344:793–800.
6. Saczkowski R, Dacey C, Bernier PL. Does ABO-incompatible and ABO-compatible neonatal heart transplant have equivalent survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:1026–33.
7. Urschel S, McCoy M, Reinhardt Z, Dipchand AI, Cantor RS, Koehl DA, et al. ABO incompatible listing in early childhood results in earlier transplantation and equal post-transplant survival despite predominant use in sicker patients. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:S117.
8. Kozik D, Sparks J, Trivedi J, Slaughter MS, Austin E, Alsoufi B. ABO-incompatible heart transplant in infants: A UNOS database review. *Ann Thorac Surg*. 2021;112:589–94.
9. Pita-Fernández A, Gil-Jaurena JM, Pérez-Caballero-Martínez R, Pardo-Pardo C, González-López MT, Rodríguez-Abella-González H, et al. Trasplante cardíaco ABO incompatible en pacientes pediátricos. *Cir Cardiov*. 2019;26 Supl 1:24–9.
10. Gil-Jaurena JM, Pérez-Caballero R, González-López MT, Pardo C, Zamorano J, Pita A, et al. Trasplante cardíaco en cardiopatías congénitas. Peculiaridades técnicas. *Cir Cardiov*. 2019;26 Supl 1:35–41.
11. Gil-Jaurena JM, Pérez-Caballero R, Pardo C, Murgoitio U, Pita A, Calle C. A trip to the Moon: Neonatal ABO non-compatible heart transplant in donor circulatory death. *CTSNet*. 2021, <https://doi.org/10.25373/ctsnet.15099366>.
12. Almond SA, Gauvreau K, Thiagarajan RR, Piercey GE, Blume ED, Smoot LB, et al. Impact of ABO-incompatible listing on wait-list outcomes among infants listed for heart transplantation in the United States. A propensity analysis. *Circulation*. 2010;121:1926–33.
13. Irving CA, Gennery AR, Carter V, Wallis JP, Hasan A, Griselli M, et al. ABO-incompatible cardiac transplantation in pediatric patients with high iso-hemagglutinin titers. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1095–102.
14. Rajab TK, Jagers J, Campbell DN. Heart transplantation following donation after cardiac death: History, current techniques, and future. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:1335–40.
15. John M, Bailey LL. Neonatal heart transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:118–25.