

Primera versión: 17 de mayo de 2006  
 Versión definitiva: 18 de julio de 2006  
 Aceptado: 27 de julio de 2006

Araceli  
 Arrazola-García,<sup>1</sup>  
 Julio César  
 Martínez-Álvarez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Química Farmacéutica

Bióloga,

<sup>2</sup>Especialista en  
 Bioquímica Clínica.

# *Histocompatibilidad en el Programa Donación Cadáver para Trasplante Renal*

Banco Central de Sangre,  
 Centro Médico Nacional  
 Siglo XXI, Instituto  
 Mexicano del Seguro  
 Social.

Comunicación con:  
 Araceli Arrazola-García  
 Tel.: 5627 6900,  
 extensión 21727  
 Dirección electrónica:  
 arrazola\_maria@terra.com.mx

## RESUMEN

La incidencia y prevalencia de la enfermedad renal terminal ha ido en aumento cada año en todo el mundo. El desarrollo de esta enfermedad está asociado con una reducción en la calidad de vida y muerte prematura del paciente. El trasplante de riñón es el tratamiento a elegir, ya que mejora la calidad de vida y, a largo plazo, representa menor costo comparado con la diálisis como tratamiento. La supervivencia del riñón trasplantado a partir de un donador cadáver después de los primeros años varía significativamente de acuerdo con el número de incompatibilidades HLA para los seis antígenos de los loci HLA-A, -B, y -DR. Los donadores cadávericos compatibles con los receptores a nivel de HLA para los tres loci han mostrado una supervivencia de 65 % a los 10 años. El hecho de contar con una base de datos que contenga la información de las frecuencias para los tres loci (HLA clase I y II) provee una herramienta de gran utilidad para el médico, ya que aumenta la posibilidad de encontrar un potencial receptor para el trasplante. Las frecuencias obtenidas son similares a las reportadas en nuestro país por otros grupos de trabajo.

## SUMMARY

The incidence and prevalence of end-stage renal disease (ESRD) have increased each year throughout the world. The development of ESRD is associated with a substantial reduction in health-related quality of life and premature death. Kidney transplantation is the treatment of choice for ESRD, as it extends survival, improves quality of life and is less costly than dialysis. The half-life of cadaveric kidney survival after the first year varies in a statistically significant way with the number of incompatibilities for the six antigens of HLA-A, -B and -DR loci. Cadaveric donors completely matched for the 3 loci (six antigens) with recipients having their first transplant were shown to have 10-year survivals of 65 %. We have a data base of HLA frequencies HLA-A,-B,-DR (HLA class I and class II) so we can provide the physicians with this important information, so they can find the best matched recipient. The results of frequencies are similar to those reported from other groups in our country.

## Palabras clave:

- ✓ complejo principal de histocompatibilidad
- ✓ antígenos leucocitarios humanos
- ✓ aloinjerto

## Key words:

- ✓ major histocompatibility complex
- ✓ human leukocyte antigen
- ✓ allograft

## Introducción

El resultado de algunas enfermedades en el hombre es la falla de algún órgano del sistema, por ejemplo: riñón, corazón o hígado. La terapia ideal para estos pacientes en etapa terminal de la falla del órgano es su reemplazo con un órgano sano. Cuando los receptores del alotrasplante se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, los mecanismos de la inmunidad celular, responsable del proceso de rechazo del injerto, se ven abatidos y la supervivencia del injerto se podrá prolongar indefinidamente. En el caso de trasplante de órgano sólido, éstos establecen sistemas vasculares dirigidos directamente al sistema vascular del receptor. Las características tanto del flujo sanguíneo, así como la expresión de las moléculas HLA en las células del parénquima podrán influir sobre las diferencias en la función del órgano trasplantado.<sup>1</sup> El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) contiene genes cuyos productos son blancos importantes de la respuesta aloinmune. Éstos son conocidos como HLA (*Human Leucocyte Antigens*). Los productos del gen HLA clase I son HLA-A, -B y -C. Los productos del gen HLA clase II son: HLA-DP, -DQ y -DR. Los genes HLA son altamente polimórficos.<sup>2</sup> El beneficio del polimorfismo a lo largo de la evolución de las moléculas del MHC es que una amplia variedad de péptidos microbianos se pueden unir y ser presentados a las células T consecuentemente con una buena respuesta a las infecciones. Sin embargo, este mismo polimorfismo representa una barrera para un trasplante de órgano exitoso, dado que las posibilidades de compatibilidad entre un donador no relacionado y el receptor del órgano son bajas.<sup>3</sup> A través de un proceso de recombinación y transferencia génica, han surgido diferentes secuencias de nucleótidos para cada gen. Así pues, cada gen tiene diferentes alelos, existiendo millones de combinaciones posibles. Los loci HLA-A, -B y -DR son generalmente tipificados para el trasplante a partir de un donador cadáver. HLA-C, -DP y -DQ son inmunogénicos, y son también blanco de la respuesta aloinmune; no obstante, es poco práctico intentar reali-

zar estudios de histocompatibilidad de todos los antígenos entre individuos no relacionados. Aun con un programa de trasplante obligatorio, sólo 15 % de los trasplantes cadávericos realizados en los Estados Unidos tienen incompatibilidad en los alelos A, B y DR.<sup>2</sup> El curso clínico del trasplante renal, reflejado por el número de rechazos agudos, cantidad de terapia inmunosupresora y costo de hospitalización, también se ha visto influido negativamente por la incompatibilidad HLA. La relación costo-beneficio de los trasplantes HLA compatibles ha sido establecida, siendo significativa en el primer año del trasplante en términos de una menor necesidad de tratamiento antirrechazo y de diáisis postrasplante.<sup>4</sup>

El conocimiento del éxito clínico del trasplante dependerá también del estado preoperatorio del donador, la cirugía, la procuración del órgano y el período de preservación del mismo, así como del estado del receptor en el momento de recibir el trasplante.

Los laboratorios de histocompatibilidad realizan las siguientes actividades:

1. Tipificación, con la cual se determina grupo ABO y HLA de donadores y receptores.
2. Determinación de anticuerpos anti-HLA en los sueros de los receptores (PRA- Panel Reactivo de Anticuerpos).
3. Prueba cruzada, la cual detecta la presencia de anticuerpos que específicamente se unen a las células del potencial donador. Una prueba cruzada indica la ausencia o presencia de anticuerpos dirigidos contra el donador, es importante para la supervivencia y calidad de la función del injerto.

Con el desarrollo de las técnicas de tipificación para las moléculas HLA-DR y -DQ, a finales de la década de los 70, pronto se puso de manifiesto que la compatibilidad en las especificidades DR tenía un mayor efecto sobre el resultado del trasplante que las A o B. Para la determinación HLA de un trasplante de algún órgano sólido, es necesario el uso de técnicas precisas. Los términos de alta resolución y baja resolución se usan para indicar la precisión con que se realiza la tipificación de HLA. La tipificación con alta resolución puede identificar di-

ferencias de un solo aminoácido entre moléculas de HLA que parecen ser idénticas, utilizando técnicas de baja y mediana resolución. Las

técnicas de baja resolución son suficientes para el trasplante de un órgano sólido.<sup>2,5</sup> La importancia de contar con una base de datos que

Araceli  
Arrazola-García, et al.  
Histocompatibilidad en  
Programa Donación  
Cadáver

**Cuadro I**  
**Frecuencias obtenidas para los diferentes loci de clase I y II**

HLA Clase I			HLA Clase II								
Locus A			Locus B			Locus DRB1			Locus DQB1		
Alelo	ES	F (%)	Alelo	ES	F (%)	Alelo	ES	F (%)	Alelo	ES	F (%)
A*010101-04/	A1	3.7	B*07020106/	B7	3.7	DRB1*0101-	DR1	14.8	DQB1*0201-	DQ2	9.2
A*02010101-02/	A2	31.5	B*0811/21	B8	9.2	DRB1*030101/	DR3	5.5	DQB1*030101/	DQ3	46.3
A*0309	A3	5.5	B*1401	B14	5.5	DRB1*040101-11/	DR4	22.2	DQB1*0401/	DQ4	16.6
A*1106	A11	3.7	B*15080101/	B15	7.4	DRB1*070101-	DR7	3.7	DQB1*050101-	DQ5	24.1
A*24020101-06/	A24	20.3	B*2703/0502-	B27	3.7	DRB1*080101-	DR8	16.6	DQB1*060101-	DQ6	3.7
A*260102/	A26	3.7	B*350101-04/06-	B35	22.2	DRB1*1105/	DR11	7.4			
A*31010202/	A31	3.7	B*390601/0602	B39	14.8	DRB1*130101-	DR13	5.5			
A*3201-03/06/07	A32	3.7	B*4002-04/	B40	5.5	DRB1*1402/	DR14	16.6			
A*3301/0301-07	A33	5.5	B*440301/0302/	B44	1.8	DRB1*150101-	DR15	3.7			
A*3401/02/04/05	A34	1.8	B*4801/03/04/	B48	3.7	DRB1*160101-	DR16	3.7			
A*68010104/06-	A68	16.6	B*4901	B49	1.8						
A*7401-05/07-	A74	1.8	B*5001/02/04/	B50	3.7						
			B*510101-03/06/	B51	7.4						
			B*520102/0104-	B52	1.8						
			B*5501-03/05/	B55	1.8						
			B*570101-04/	B57	3.7						
			B*5801/02/	B58	1.8						

Abreviaturas:

ES=Equivalencia serológica;

F=Frecuencia (en porcentaje)

contenga información suficiente sobre la frecuencia de los alelos y haplotipos consiste en que provee una herramienta útil para: mantener actualizada la lista de receptores dentro del Programa de Donador Cádáver, poder comparar las paridades tanto del donador cadáver y del receptor en lista de espera, poder predecir el grado de rechazo y de terapia inmunosupresora de los receptores de acuerdo con esta base de datos.<sup>4</sup>

## Material y métodos

Se estudiaron del 2004 al 2005, en el Laboratorio de Histocompatibilidad y HLA del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN-SXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a 27 pacientes con daño renal del programa de trasplante de donador cadáver, procedentes de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN-SXXI, IMSS, para determinar su frecuencia. El estudio se realizó mediante métodos moleculares de mediana y baja resolución con la técnica de iniciadores de secuencia específica<sup>5,6</sup> (PCR-SSP Dynall-Pel-Freez<sup>®</sup>), para los loci de clase I: HLA-A, HLA-B, así como también los loci de clase II: HLA-DR y HLA-DQ.

## Resultados

Las frecuencias encontradas se muestran en el cuadro I, siendo para el locus A1: 3.7 %; A2:

31.5 %; A3: 5.5 %; A11: 3.7 %; A24: 20.3 %; A26: 3.7 %; A31: 3.7 %; A32: 3.7 %; A33: 5.5 %; A34: 1.8 %; A68: 16.6 %; A74: 1.8 %; para locus HLA-B B7: 3.7 %; B8: 9.2 %; B14: 5.5 %; B15: 7.4 %; B27: 3.7 %; B35: 22.2 %; B39: 14.8 %; B40: 5.5 %; B44: 1.8 %; B48: 3.7 %; B49: 1.8 %; B50: 3.7 %; B51: 7.4 %; B52: 1.8 %; B55: 1.8 %; B57: 3.7 %; B58: 1.8 %; para el locus HLA-DR DR1: 14.8 %; DR3: 5.5 %; DR4: 22.2 %; DR7: 3.7 %; DR8: 16.6 %; DR11: 7.4 %; DR13: 5.5 %; DR14: 16.6 %; DR15: 3.7 %; DR16: 3.7 % y para el locus HLA-DQ DQ2: 9.2 %; DQ3: 46.3 %; DQ4: 16.6 %; DQ5: 24.1 % y DQ6: 3.7 %.

## Discusión

El trasplante realizado de donador cadáver con un mejor match (paridad) implica ventajas tanto de la supervivencia del injerto (figura 1),<sup>3</sup> como económicas para los centros de trasplante (menor estancia hospitalaria). El hecho de contar con una base de datos que contenga la información de las frecuencias para los tres loci (HLA clase I y II) provee una herramienta de gran utilidad para el médico, ya que aumenta la posibilidad de encontrar un potencial receptor para el trasplante. Las frecuencias obtenidas son similares a las reportadas en nuestro país por otros grupos de trabajo (cuadro I) (Gorodezky *et al*, Arellano *et al*)<sup>7,8</sup> encontrándose en nuestra población un alto porcentaje para el locus HLA-A A2 siendo de 31.5 %, para el locus HLA-B B35 de 22.2 %, para el locus HLA-DR DR4 de 22.2 % y para HLA-DQ DQ3 de 46.3 %. Por otro lado, la metodología empleada (SSP-PCR) permite obtener resultados con una resolución que va desde baja, hasta mediana y alta; en este estudio no se presentaron ambigüedades en la interpretación de los resultados, pudiendo evitar discrepancias en el estudio de los haplotipos. La frecuencia de los haplotipos más comunes fueron A2 B35 DR4 y A68 B39 DR4; esto permite encontrar con mayor poder de predicción un donador compatible con el receptor en HLA-DR, favoreciendo el tiempo de supervivencia del injerto al no encontrar diferencias en HLA-DR en comparación a los loci HLA-A y HLA-B, dado que juntos presentan mayor polimorfismo.

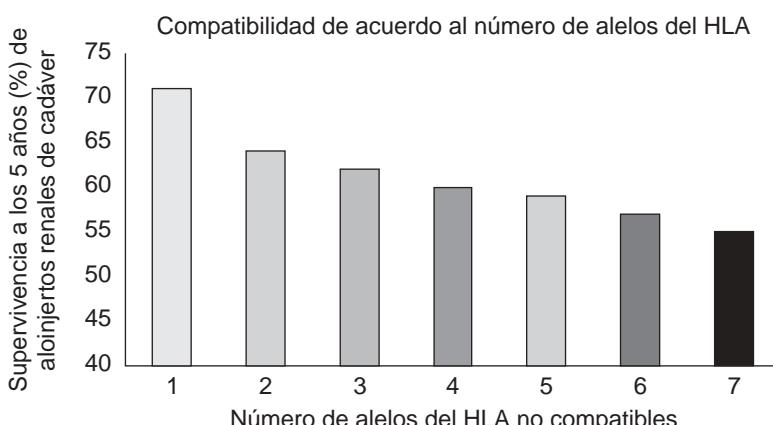


Figura 1. Supervivencia versus disparidad HLA

## Referencias

1. Rodey GE. HLA beyond Tears. Second edition. Durango, CO, USA: De Novo; 2000.
2. Norman DJ. Primer on Transplantation. Second edition. New Jersey, USA: American Society of Transplantation National Office; 2001.
3. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Fourth edition. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
4. Torres MJ, Rodríguez-Pérez JC. Los nuevos conocimientos sobre las moléculas HLA de clase II y una mejor asignación de los órganos para trasplante. *Nefrología* 2002; 22 (1): 4-8.
5. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D et al. Consensus Guidelines on eligibility for Kidney Transplantation. *CMAJ* 2005; 173 (10): 1-25.
6. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. ASHI Laboratory Manual. Fourth edition. Vol II. USA: ASHI; 2000.
7. Arellano J, Vallejo M, Gomez-Estrada H, Kretschmer R. HLA profile of the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1981; 18: 242-246.
8. Gorodezky C, Terán L, Escobar-Gutiérrez A. HLA frequencies in a Mexican mestizo population. *Tissue Antigens* 1979; 14: 347-352. [\[m\]](#)

Araceli  
Arrazola-García, et al.  
Histocompatibilidad en  
Programa Donación  
Cadáver

