



Impacto del HLA en el rechazo agudo a injertos renales de donador vivo relacionado[†]

Roberto Arturo Vázquez Dávila,* David Velázquez Fernández,** Raúl Pardo Castro,* Armando González González,* Andrés Bazán Borges*

RESUMEN

El objetivo fue definir qué tan predictiva puede ser la determinación del HLA o de alguno de sus antígenos para rechazo agudo en individuos sometidos a trasplante renal. Se revisaron los expedientes de 160 pacientes trasplantados de donador vivo relacionado durante 10 años, 99 cumplieron los criterios de inclusión. Se realizó el análisis de las variables, calculándose las medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias relativas; exploración bivariada para asociación estadística y correlación, con una significancia estadística menor de 0.05. La edad promedio de receptores fue 26.23 ± 8.82 (18-54), femeninos 35 (35.4%) y masculinos 64 (64.6%); para los donadores: 34 ± 10.09 (18-54), femeninos: 46 (46.9%) y masculinos: 52 (53.1%). La madre donó en 14 (14.3%), padre 15 (15.3%), hermano 52 (53.1%) y otro familiar 17 (17.3%).

El grupo sanguíneo O +: 64 (72.7%), A +: 19 (21.6%), B +: 4 (4.5%), AB +: 1 (1.1%). Haplótipos compartidos dos en 22 (23.9%), uno en 35 (38%) y algunos alelos 35 (38%). Episodios de rechazo agudo 19 (19.2%), pérdida del injerto 20.2%. Antígenos más frecuentes de clase I A2 en 52 (52.5%), A28 en 21 (21.2%), B35 en 27 (27.3%), B5 en 18 (18.2%), B7 en 11 (11.1%) y de clase II DR1 en 13 (13.1%), DR4 en 13 (13.1%), DQ1 en 13 (13.1%), DQ5 en 13 (13.1%) y DQ6 en 11 (11.1%). No se observó significancia estadística al correlacionar antígenos con rechazo y pérdida del injerto, por lo que concluimos que el estudio inmunológico pretrasplante renal no es predictivo para el desarrollo de rechazo agudo al injerto.

Palabras clave: Trasplante renal, HLA, antígenos, rechazo.

ABSTRACT

The mean objective of this work was to define the predictive value of various HLA determinations for acute rejection in renal transplanted patients. Approximately 160 clinical records from living-related kidney donor (LR) were reviewed since the kidney transplantation program has begun in our institution. According to the inclusion criteria 99 patients were finally selected. Results were analyzed using descriptive statistics (mean, SD and relative frequencies) and groups were compared applying the appropriate bivariate and correlation methods. Statistical significance was established at the 0.05 level (2-tailed). Kidney recipients had a mean age of 26.23 ± 8.82 (SD) years-old (range 18-54). Thirty-five were female (35.4%) and 64 were male (64.6%). Donors had a mean age of 34 ± 10.09 (SD) years (range 18-54). Forty-six were female (46.9%) and 52 were male (53.1%). The mother was the donor in 14 cases (14.3%), the father in other 15 (15.3%), one brother in 52 (53.1%) and any other relative in 17 (17.3%).

Blood groups were distributed in our studied sample as follows: 64 patients had O (+) group (72.7%), 19 had A (+) group (21.6%), 4 more had B (+) group (4.5%), and only one patient had a AB (+) group (1.1%). Two haplotypes had matched in 22 cases (23.9%), one haplotype had matched in other 35 cases (38.0%) and only some alleles in 35 cases (38.0%). Acute rejection episodes occurred in 19 patients (19.2%) and graft loss occurred in 20.2 percent. Most frequent antigens were class I A2 in 52 patients (52.5%), A28 in 21 cases (21.2%), B35 in 27 (27.3%), B5 in 18 (18.2%), B7 in 11 (11.1%) and class II DR1 in 13 (13.1%), DR4 in 13 (13.1%), DQ1 in 13 (13.1%), DQ5 in 13 (13.1%) and DQ6 in

* Departamento de Trasplantes, Hospital Juárez de México, D.F., México.

** Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., México.

[†] Presentado en: XXXV Asamblea Nacional de Cirujanos, México, D.F., Hospital Juárez de México, 18 al 22 de noviembre de 2002.

VI Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Trasplantes, A.C. Guadalajara, Jal. 14 al 19 de octubre del 2002.

II Reunión Anual del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, A.C. Acapulco, Gro., 4 al 7 de diciembre del 2002.

11 (11.1%). Non statistical significance was observed in the correlation between the aforementioned HLA antigens and rejection or graft loss. Therefore we concluded that preoperative immunological analysis is not always a strong predictor of acute rejection of the graft.

Key words: Renal transplant, HLA, antigens, rejection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos y tejidos de un individuo a un receptor genéticamente no idéntico provoca una respuesta inmunitaria específica denominada rechazo, el cual puede, incluso, destruir el injerto a corto o largo plazos. Los principales objetivos moleculares en el rechazo de trasplantes son las formas alélicas no propias (alogénicas) de las moléculas de clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) formando complejos con péptidos propios.

La elevada frecuencia de reconocimiento de las moléculas del HLA alogénico que son presentadas directamente a las células T sin procesamiento ni presentación en asociación con moléculas del HLA propio, explica el hecho de que la respuesta alogénica sea mucho más intensa que la respuesta a los antígenos extraños convencionales.

Las moléculas de clase I alogénicas estimulan a los linfocitos T CD8 alorreactivos, mientras que las moléculas de clase II alogénicas estimulan a los linfocitos T CD4 colaboradores, las mayores reacciones se producen cuando existen diferencias en ambos locus.

Diversos mecanismos efectores causan el rechazo de los injertos de órgano sólido y cada mecanismo puede provocar una reacción característica desde el punto de vista histológico.

El rechazo puede prevenirse mediante la inmunosupresión del huésped o bien reduciendo al mínimo la inmunogenicidad del injerto, es decir, limitando las diferencias alélicas del HLA.

Se ha demostrado claramente que la determinación serológica de los antígenos del HLA pretrasplante renal es un estudio de gran valor para la elección del donador, ya que el parecido inmunológico donador-receptor pudiera considerarse, incluso, predictivo para la evolución del injerto, sobre todo durante los primeros años del postoperatorio.

En este contexto es importante para nosotros, como centro de trasplantes, definir si la prevalencia de alguno de los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad pudiera ser predictiva para el desarrollo de rechazo al injerto a pesar de contar con un buen parecido inmunológico donador-receptor.

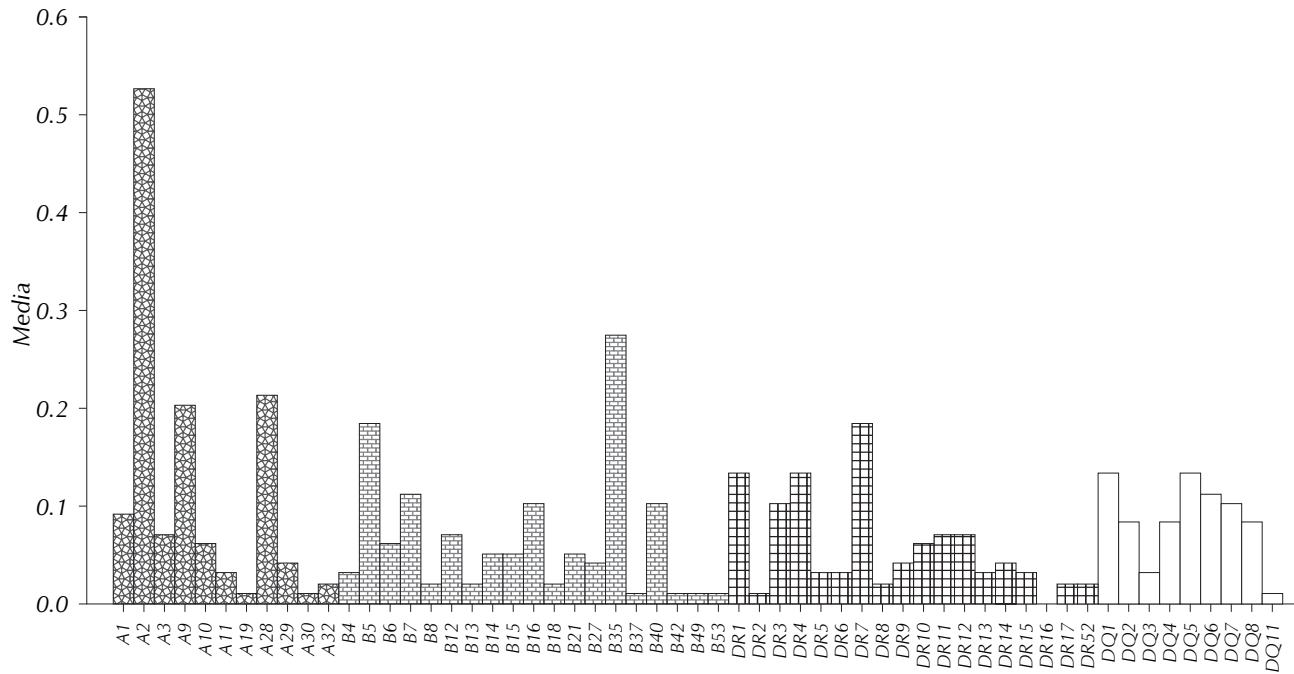
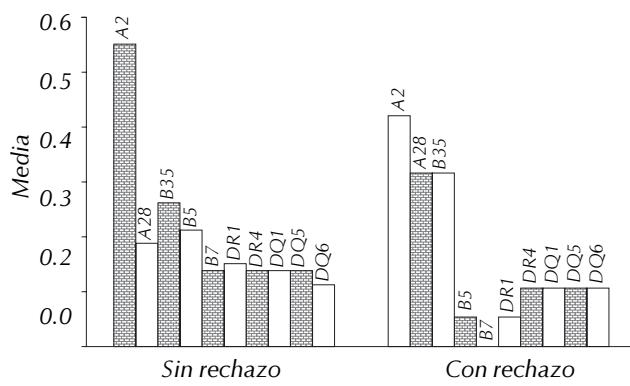
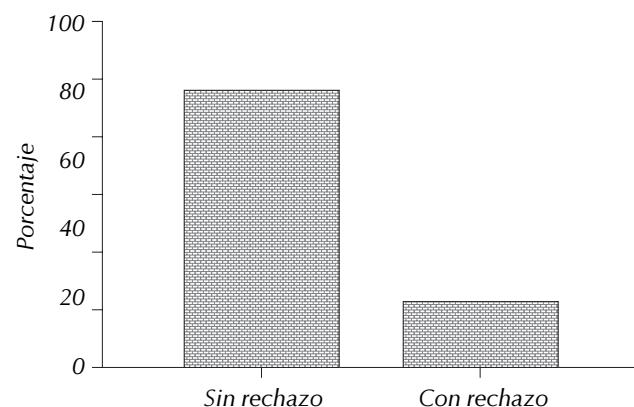
MATERIAL Y MÉTODOS

De acuerdo con su diseño este estudio se puede clasificar, según Feinstein, conforme con el propósito como descriptivo, de acuerdo con el agente como un estudio de tipo procedimiento, de asignación observacional con un seguimiento longitudinal, con una colección de datos retrolectiva. De acuerdo con la estructura del estudio se puede considerar como longitudinal y analítico.

Se revisó una cohorte de 149 pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Juárez de México, en un periodo comprendido de septiembre de 1991 (fecha de inicio del programa) a diciembre del 2001. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: derechohabientes del Hospital Juárez de México, mestizos, con donador vivo relacionado, inmunosuprimidos con esquema convencional (ciclosporina, aza-tioprina y prednisona), de entre 18 y 60 años de edad y con primer trasplante renal. Las variables analizadas fueron: edad y sexo de donador y receptor, grado de relación del donador con el receptor, determinación serológica de los antígenos del HLA clases I (A, B, C) y II (DR, DP, DQ) realizada pretrasplante en el laboratorio de histocompatibilidad de nuestro hospital, pérdida del injerto renal (regreso a manejo sustitutivo), episodio(s) de rechazo agudo (tiempo postrasplante y número de episodios).

La obtención de datos se realizó mediante la revisión de expedientes solicitados al archivo clínico del Hospital Juárez de México, así como de la base de datos del Servicio de Trasplantes.

Las variables fueron divididas y resumidas descriptivamente calculándose las medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias relativas para cada una de las variables en estudio, a lo que siguió una exploración bivariada con el objetivo de investigar asociación estadística, razón de momios y grado de correlación entre las mismas. Se determinaron comparaciones entre cada una de las variables y dependiendo del resultado se decidió la aplicación de pruebas estadísticas como análisis de correlación (de Pearson), para las variables que muestran mayor impacto estadístico y en su caso regresión lineal múltiple, buscándose una potencia mayor de 80% para un nivel de significancia (error alfa) menor de 0.05 para dos colas.

**Figura 1.** Distribución de acuerdo con la frecuencia de los diversos antígenos clases I y II.**Figura 2.** Distribución de los antígenos HLA de acuerdo con su asociación con rechazo.**Figura 3.** Proporción de pacientes con rechazo.

RESULTADOS

El promedio de edad de nuestros receptores fue de $26.23 \text{ años} \pm 8.82$ (18-54), del sexo femenino 35 (35.4%) y masculino 64 (64.6%); la edad promedio de los donadores fue de 34 años ± 10.09 (18-54), femeninos 46 (46.9%) y masculinos 52 (53.1%). El donador fue la madre en 14 casos (14.3%), el padre en 15 casos (15.3%), un hermano en 52 casos (53.1%) y otro familiar cercano

en 17 casos (17.3%). La distribución de grupos sanguíneos fue O+ en 64 casos (72.7%), A+ en 19 casos (21.6%), B+ en cuatro casos (4.5%), AB+ un caso (1.1%). La compatibilidad de haplotipos donador-receptor se documentó en dos en 22 casos (23.9%), uno en 35 casos (38%) y sólo algunos alelos en 35 casos (38%). Se documentaron 19 episodios de rechazo agudo (19.2%) con pérdida del injerto en 20.2%. Los antígenos más frecuentes en nuestra población fueron para clase I el A2 en 52

(52.5%), A28 en 21 (21.2%), B35 en 27 (27.3%), B5 en 18 (18.2%), B7 en 11 (11.1%) y para aquellos de clase II DR1 en 13 (13.1%), DR4 en 13 (13.1%), DQ1 en 13 (13.1%), DQ5 en 13 (13.1%) y DQ6 en 11 (11.1%). No se observó significancia estadística al correlacionar antígenos con rechazo y pérdida del injerto.

CONCLUSIONES

En nuestro medio el estudio del HLA pretrasplante renal es determinante para la sobrevida del injerto. El estudio inmunológico de los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado no es predictivo para el desarrollo de rechazo agudo al injerto. En nuestra población no se observó impacto o prevalencia de alguno de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en relación con el desarrollo al rechazo agudo al injerto renal. Sin embargo, la determinación serológica debe continuar siendo un estudio de rutina en los pacientes que serán sometidos a trasplante renal debido a su importancia pronóstica.

REFERENCIAS

1. Opelz G. Factors influencing long-term graft loss. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 647-9.
2. Opelz G. Factors influencing kidney graft survival in Latin America. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 2951-4.
3. Opelz G. Effect of HLA compatibility on kidney transplant survival in Asians. *Transplantation Proceedings* 1996; 28(3): 1141-3.
4. Arnaiz-Villena A, Salgado N, et al. HLA genes in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americans and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* 2000; 56: 405-16.
5. Fernández-Vina M, et al. HLA class II haplotypes in Amerindians and in black North and South Americans. *Tissue Antigens* 1991; 38: 235-7.
6. Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 1999; 31 (Suppl. 8A): 2S-6S.
7. Sabinson DC, Lyerly HK. Trasplante renal. Cap. 20. En: *Tratado de patología quirúrgica*. México: 1997, p.139-46.
8. Schwartz SI, Shires GT, Fischer JE. Trasplante renal. Cap. 10. En: *Principios de cirugía general*. Vol. 1. México: 1999, p. 459-74.
9. Morales JM, Andrés A, Rodicio JL. Trasplante renal. Cap. 66. En: *Tratado de nefrología*. Madrid: Martínez M. Ed.; 1992, p. 1226.
10. Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 1999; 31 (Suppl. 8A): 2S-6S.
11. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-91.
12. Quijano NM, Gomez MF, Ortiz QF, Ronces R. Primeras experiencias de trasplante renal en humanos. *Gac Med Mex* 1964; 14: 93-102.
13. Slavcheva, Albanis, et al. The effect of CTLA4 gene polymorphisms in transplant rejection. New York: Renal division. Mount Sinai School of Medicine; 1999.
14. Miclaszewicz A, Giedrys-Kalemba S, et al. Influence of protective genes on the HLA system on renal graft survival. Laboratory HLA of the Department of Microbiology and Immunology. Poland. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 1337-8.
15. Kandaswamy R, Gilingham K, et al. Impact of HLA-ABDR match on chronic rejection in kidney transplants. University of Minnesota. Minneapolis, USA. *Transplantation Proceedings* 2001; 32: 1339.
16. Klein J, Sato A, et al. The HLA system, Institute for Biology, Germany. *New Engl J Med* 2000; 7: 702-9.
17. Klein J, Sato A y col. The HLA system, Institute for Biology, Germany. *New Engl J Med* 2000; 14: 782-6.
18. Nojima M, Ichikawa Y, et al. Effect of HLA-DRB1 matching on acute rejection of kidney transplants within 3 months. Department of Urology, Kidney Transplant Center. Nishinomiya, Japan. *Transplantation Proceedings* 2001; 32: 1182-4.
19. Morris J. *Kidney Transplantation* 1994; 20: 8-25.

Solicitud de sobretiros:

Roberto Arturo Vázquez Dávila
Vasco de Quiroga Lote 18, Manzana 3,
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan,
CP 14080
Teléfono: 54-85-33-83,
Cel. 04455-54-01-02-47
Fax: 57-47-76-08
Correo electrónico: velazquezmerlin@aol.com

Recibido: 1 de junio de 2002.

Aceptado: 11 de junio de 2002.