



Impacto de la realización de HLA en donación cadavérica.

Experiencia del Hospital Juárez de México

Victor Manuel González Tejeda,* Julio César Gómez Trejo,* Andrés Bazán Borges,**
Dolores Ochoa Delgado,*** Armando González González,**** Víctor Hugo Portilla Flores****

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la sobrevida del injerto renal de donador cadavérico conforme a la compatibilidad de HLA, realizados en el Hospital Juárez de México. **Material y métodos.** Revisión de expedientes clínicos desde el inicio de la determinación de Antígeno Leucocitario Humano (HLA) en pacientes en lista de espera para donación cadavérica, se revisaron 22 expedientes. **Resultados.** Encontramos una función del injerto viable en pacientes sin compatibilidad HLA, a un mes, de 85%; a seis meses, de 71%; a 12 meses, de 57%; a 18 meses, de 28%; a 24 meses, de 14%. Comparado con la función del injerto viable en pacientes con compatibilidad HLA a un mes, de 86%; a seis meses, de 78%; a 12 meses, de 63%; a 18 meses, de 45%, a 24 meses de 44%. **Conclusiones.** Se observó en este estudio una mejor sobrevida del injerto con la presencia de compatibilidad HLA, comparándose contra los que no presentan compatibilidad HLA.

Palabras clave: Trasplante, compatibilidad HLA.

ABSTRACT

Object. To evaluate the survival of the cadaveric donor kidney with the matching of HLA, in the Juárez Hospital. **Methods.** Reviewing of 22 clinic files since the making of the typing of HLA in patients on the waiting list for a cadaveric kidney donor. **Results.** We found a kidney function in patients with mismatch HLA in a month of 85%, 6 months of 71%, 12 months of 57%, 18 months of 28% and 24 months of 14%; compared with matching of HLA we found a kidney function at one month of 86%, 6 months of 78%, 12 months of 63%, 18 months of 45% and 24 months of 44%. **Conclusions.** We observe that the well match HLA had a better kidney function that the ones who had mismatch HLA.

Key words. Transplant, HLA matching.

INTRODUCCIÓN

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) fue descubierto y llamado así debido a su asociación con el rechazo de tejidos en animales. El descubrimiento del MHC fue realizado en la década de los 40 por Shell y otros, mediante técnicas de genética clásica utilizando cepas endogámicas de ratones. Aunque el papel del MHC como origen del rechazo inmunitario a los injertos suscitó gran interés, fue apenas desde la década de los 60, con los trabajos de Benacerraf y McDevitt, que comienza a comprenderse su importancia en las respuestas inmunitarias fisiológicas. La importancia de este sistema se incre-

menta a partir de la década de los 70, cuando Jean Dausset consolida el conocimiento de su papel en la regulación de las respuestas inmunes y su asociación con enfermedades particulares.^{1,2,3}

Estas moléculas que «marcan» las células como propias son las moléculas de histocompatibilidad, expresadas en la superficie celular y codificadas genéricamente por el brazo corto del cromosoma 6, llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los genes del HLA de clase I son expresados por la mayoría de las células somáticas, pero el nivel de expresión varía dependiendo del tejido. Los genes del HLA clase II son expresados normalmente por un grupo de células inmunes, como las

* Médico Residente Postgrado Trasplante Renal. Hospital Juárez de México.

** Jefe Servicio Trasplante Renal. Hospital Juárez de México.

*** Jefe de Laboratorio de Histocompatibilidad. Hospital Juárez de México.

**** Médico Adscrito Servicio de Trasplante Renal. Hospital Juárez de México



células B, los linfocitos T activados, macrófagos, y células dendríticas, y células tímicas epiteliales.

Una característica de los antígenos de histocompatibilidad es su extremo polimorfismo. Se heredan como caracteres autosómicos codominantes. Un individuo expresa los antígenos de histocompatibilidad derivados de un cromosoma materno y de un cromosoma paterno. En cada cromosoma existe información para un antígeno HLA-A, un HL-B, un HLA-C, un HLA-DR, un HLA-DQ y un HLA-DP, que se heredan en bloque y conforman un haplotipo. El conjunto de los dos haplotipos (uno heredado de cada progenitor) conforma el genotipo.⁴⁻⁹

EL MHC es esencial para la respuesta inmune. Los marcadores de MHC determinan a qué antígenos puede responder el individuo. Así como permitir que las células inmunes como linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, se reconozcan y comuniquen entre ellas.¹⁰⁻¹² En él existen tres regiones, como se puede apreciar en el cuadro 1.

Los injertos renales con más compatibilidad tienen una sobrevida mayor comparada con trasplantes con HLA no compatible; sin embargo, se ha visto que no en todos los trasplantes con HLA no compatible se tiene un efecto negativo. La incompatibilidad de HLA-DR parece influenciar la sobrevida del injerto en los primeros seis meses del trasplante, debido a que las moléculas HLA-DR se originan en las células dendríticas, las cuales se reemplazan por las del receptor. La incompatibilidad HLA-B tiene un efecto más profundo en la sobrevida del injerto comparado con la incompatibilidad HLA-A.¹³⁻¹⁸

OBJETIVO

Evaluar la sobrevida de los injertos renal de donador cadavérico conforme a la compatibilidad de HLA, realizados en el Hospital Juárez de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de expedientes clínicos del Hospital Juárez de México desde el inicio de la determinación de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), en pacientes en lista de espera para donación cadavérica, se revisaron 22 expedientes de pacientes trasplantados de donación cadavérica a los cuales se había hecho determinación de HLA y que contaran con determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas. En todos los pacientes su esquema inmunosupresor de inicio fue con base en pulso de metilprednisolona, azatriopina y ciclosporina, una vez descendido los niveles de creatinina. En un paciente se realizó inducción a base de Daclizumab. Estudio original, retrospectivo, clínico, no experimental.

RESULTADOS

Se evaluaron 22 expedientes clínicos completos, –seis mujeres y 16 hombres– desde el inicio de la determinación de HLA en donación cadavérica a partir del 5 de enero de 2002 al 5 de enero de 2005, un periodo de tres años con un rango de edad de 18 a 45 años.

Cuatro donadores con grupo sanguíneo A Rh positivo, y 18 donadores con grupo sanguíneo O Rh positivo.

Se halló incompatibilidad HLA en siete pacientes, y con compatibilidad en una molécula HLA-A, en cuatro pacientes; compatibilidad HLA-B, en un paciente; compatibilidad en dos moléculas HLA-A/HLA-DR, en un paciente; compatibilidad HLA-A/HLA-DQ, en cuatro pacientes; compatibilidad HLA-B/HLA-DQ, en un paciente; compatibilidad HLA-DR/HLA-DQ, en dos pacientes; compatibilidad HLA-A/HLA-B/HLA-DR, en un paciente, y compatibilidad HLA-A/HLA-DR/HLA-DQ, en un paciente. En consecuencia se hallaron compartiendo una molécula HLA cinco pacientes; dos moléculas HLA,

Cuadro 1.

Región de Clase I:

Codifica las moléculas de histocompatibilidad de Clase 1 (HLA – A/ G).

Región de Clase II:

Codifica las moléculas de histocompatibilidad de Clase II (HLA- DR, HLA - DQ, HLA - DP).

Región de Clase III:

Codifica moléculas de características estructurales y funcionales totalmente diferentes.

Cuadro 2. Compatibilidad HLA entre donador/ receptor/alelo compartido.

Receptor	Edad (años)	Sexo	HLA Clase I (alelo)	HL Clase II (alelo)	Grupo sanguíneo
1		M	—	DR4, DQ7	O +
2	31	M	—	—	O +
3		F	A2	DQ2	A +
4	18	F	A2	—	O +
5		M	—	—	O +
6	23	M	A2	DR13	O +
7		M	B35	—	O +
8	21	M	A2	—	O +
9	23	F	A9	—	O +
10	20	F	A2	—	O +
11		F	B35	—	O +
12	24	M	A9	DQ1	O +
13		M	—	—	O +
14		M	—	—	O +
15		M	—	—	O +
16	38	M	—	—	O +
17	28	M	A2	DR4, DQ2	O +
18	18	M	A2, B16	DR11	A +
19	23	M	—	DR11, DQ1	A +
20	45	M	10	DQ1	A +
21	34	F	—	—	O +
22	21	M	11	DQ7	O +

Fuente: Elaboración propia.

ocho pacientes, y tres moléculas HLA, dos pacientes (Cuadro 2).

Con un seguimiento de un mes hasta tres años, con prueba cruzadas negativas para todos, realizada con linfocitos T y B, antígenos fríos y calientes, con técnica de microlinfotoxicidad para la determinación del HLA.

A la fecha se tienen seis pacientes fallecidos y 16 vivos (Fig. 1). Un fallecimiento del grupo de pacientes sin compatibilidad HLA, secundario a infección por CMV a los seis meses de trasplantado con función del injerto adecuada.

En el grupo con compatibilidad HLA se presentaron cinco fallecimientos; la causa en tres pacientes fue infección por citomegalovirus —dos de ellos sin ingesta adecuada de medicamentos y pérdida de la función del injerto; en el otro se mantuvo la función del injerto—. Dos pacientes fallecieron por infarto agudo al miocardio, uno de ellos se encontraba con función del injerto adecuada con depuración de creatinina de 50 mL/min y falleció al mes de trasplantado; el otro paciente con función retardada del injerto y fallecimiento a los cinco días. Un paciente más, secundario a gastroenteritis infecciosa, falle-

ció al año de trasplantado con función del injerto adecuado (Fig. 2).

Hubo dos pacientes con segundo trasplante, y uno con su tercer trasplante; el tiempo de observación se limitó desde uno hasta 24 meses; no todos los pacientes se encontraban con el mismo seguimiento, al mes se presentó una viabilidad adecuada en 20 pacientes, dos pacientes no tuvieron función del injerto renal (figs. 3 y 4); a los seis meses se encontró función viable en 16 pacientes, con seguimientos a 12, 18 y 24 meses (Cuadros 3 y 4).

En los pacientes sin compatibilidad HLA, se observaron cuatro casos con función adecuada del injerto, un fallecimiento y dos pacientes con disfunción crónica del injerto.

En los pacientes con compatibilidad HLA, en una o varias moléculas, se determinaron con función viable, nueve pacientes; se presentaron cinco fallecimientos, y tres pacientes con disfunción crónica del injerto.

Con función del injerto viable en pacientes sin compatibilidad HLA a un mes, 85%; a seis meses, 71%; a 12 meses, 57%; a 18 meses, 28%, y a 24 meses, 14%. Datos que contrastan con la función del injerto viable en pa-

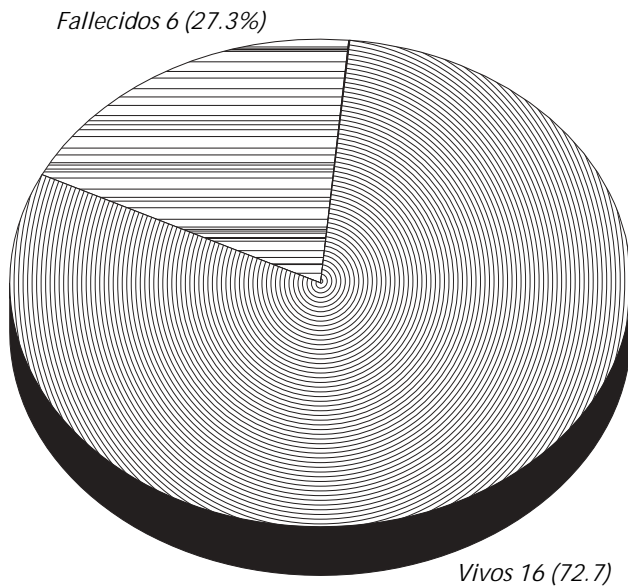


Figura 1. Pacientes vivos y fallecidos.

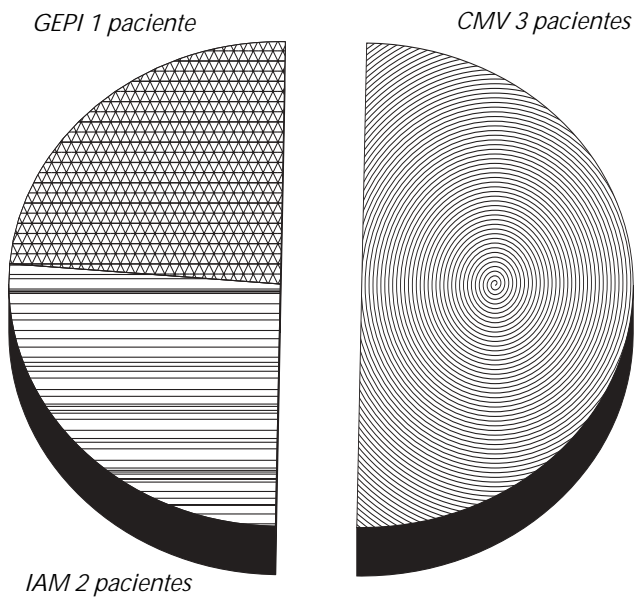


Figura 2. Causas de fallecimiento: infección por citomegalovirus (CMV), infarto agudo al miocardio (IAM), y gastroenteritis infecciosa (GEPI).

cientos con compatibilidad HLA, a un mes, 86%; a seis meses, 78%; a 12 meses, 63%; a 18 meses, 45%, y a 24 meses, 44%.

Se presentaron otras variables en la sobrevida del injerto en nuestra comunidad, con un impacto muy grande, tales como el tiempo de isquemia caliente, fría, dona-

dores con principios de insuficiencia renal aguda incipiente pero con inicio de elevación de los niveles de azoados, el apego del paciente al tratamiento inmunosupresor y a las medidas higiénico dietéticas, por lo que se deberá contar con un número mayor de pacientes.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó una mejor sobrevida del injerto con la presencia de compatibilidad HLA. Si se compara contra los que no presentaron esta compatibilidad, vemos que los primeros seis meses mantienen una sobrevida similar, pero a 12 meses la diferencia es del 6%; a 18 meses, de 17%; a 24 meses, de 30% a favor de los pacientes con compatibilidad HLA, en cuanto a función del injerto mediante la realización de depuración de creatinina en orina de 24 horas. Tal como hace referencia Connolly en sus resultados que sugieren que hay beneficios con compatibilidad HLA aunque los tiempos de isquemia fría sean limitados.^{19,20} Teniendo un efecto a lar-

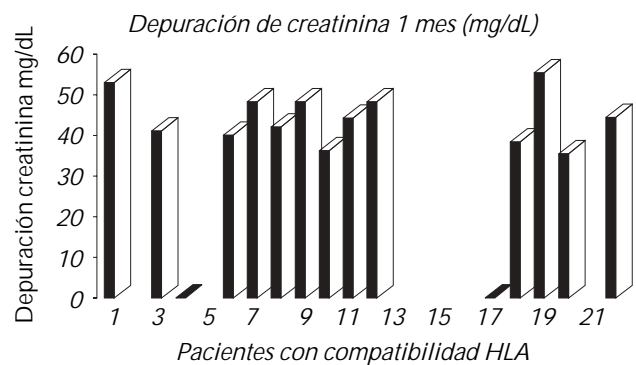


Figura 3. Función renal al primer mes en pacientes con compatibilidad HLA.

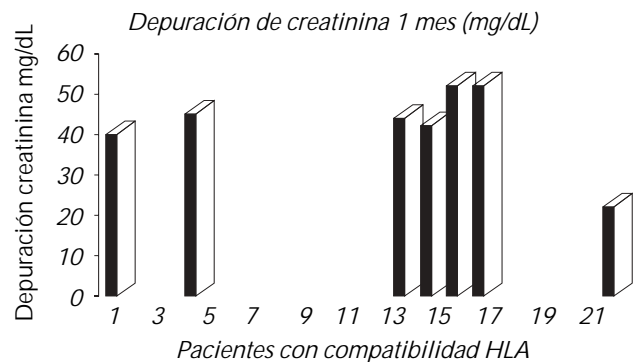


Figura 4. Función renal al primer mes en pacientes sin compatibilidad HLA.

Cuadro 3. Función renal en pacientes con compatibilidad HLA (depuración de creatinina en mg/dL).

Paciente	Función 1 mes	Función 6 meses	Función 12 meses	Función 18 meses	Función 24 meses
1	53	70	70	73	68
2	—	—	—	—	—
3	41	34	27	35	28
4	0	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—
6	40	57	56	—	—
7	48	64	61	59	65
8	42	55	—	—	—
9	48	52	—	—	—
10	36	64	54	58	55
11	44	52	50	—	—
12	48	57	55	53	—
13	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	—
17	0	—	—	—	—
18	38	45	—	—	—
19	55	—	—	—	—
20	35	45	—	—	—
21	—	—	—	—	—
22	44	—	—	—	—

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 4. Función renal en pacientes sin compatibilidad HLA (depuración de creatinina en mg/dL).

Paciente	Función 1 mes	Función 6 meses	Función 12 meses	Función 18 meses	Función 24 meses
1	—	—	—	—	—
2	40	44	35	25	18
3	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—
5	45	60	58	60	55
6	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—
13	44	48	52	52	—
14	42	—	—	—	—
15	52	58	57	—	—
16	52	35	48	—	—
17	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—
19	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—
21	22	—	—	—	—
22	—	—	—	—	—

Fuente: Elaboración propia.



go plazo en los costos del tratamiento disminuyendo episodios de rechazo temprano, cuando eran compatibles en HLA-DR y tardío con compatibilidad HLA A-B.²¹⁻²⁴ Asimismo se logró una reducción en el riesgo de mortalidad en los primeros seis meses.^{25,26} Tanto como una apropiada terapia inmunosupresora temprana y una adecuada compatibilidad HLA mejora la sobrevida del injerto.^{27,28}

REFERENCIAS

- Opelz G, Wujciak T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match. *Transplant Proc* 1995; 27(1): 93.
- Gabriel M, Danovitch. *Handbook of Kidney Transplantation*. Fourth edition. 2005: 23-71.
- McKenna RM, Lee KR, Gough JC, et al. Matching for private or public HLA epitopes reduces acute rejection episodes and improves two-year renal allograft function. *Transplantation* 1998; 66(1):
- Dyer, PA, Class, FHJ. A future for HLA matching in clinical transplantation. *European Journal of Immunogenetics*. Vol. 24(1) February 1997: 17-28.
- Zantvoort FA, D'Amato J, Persijn GG, Cohen B, Schreuder G, Van Rood J, Thorogood J. The impact of HLA-A matching on Long-term survival of renal allografts. *Transplantation* Volume 61(5) 15 march 1996: 841-4.
- Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of Kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* Volume 64(10), 27 November 1997: 1473-5.
- Taylor, Craig J, Dyer P. Evaluation of HLA matching for CREG antigens in Europe. *Transplantation* 1999; 68: 1093-4.
- Higgins RM, West N, Edmunds, et al. Effect of a strict HLA matching policy on distribution of cadaveric kidney transplant to Indo-Asian and white European recipients: regional study. *British Medical Journal*. Volume 315(7119), 22 November 1997: 1354-5.
- Opelz G, Scherer S, et al. Analysis of HLA-DR split-specificity matching in cadaver kidney transplantation: A report of the collaborative transplant study. *Transplantation*. Volume 63(1) 15 January 1997: 57-9.
- Van Rood, Jon J. Weighing optimal survival through HLA matching against the equitable distribution of Kidney allografts. *The New England Journal of Medicine* 2004; vol. 350(6): 535-6.
- Sanfilippo F. HLA matching in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*. Volume 331(12): 803-4.
- Caner S, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* vol. 73 No. 8 April 2002: 1269-73.
- Schnitzler MA, Hollenbeak, et al. The economics implications of HLA matching in cadaveric renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*.
- Sumitran-Karuppan, Suchitra. The clinical importance of choosing the right assay for detection of HLA specific donor-reactive antibodies. *Transplantation*. Volume 68(4) August 1999: 502-9.
- Takemoto S, Terasaki P, et al. Equitable allocation of HLA compatible Kidneys for local pools and for minorities. *The New England Journal of Medicine*. Vol 331(12) September 1994: 760-4.
- Gaston RS, Ayres Ian, et al. Racial equity in renal transplantation : The disparate impact of HLA based allocation. *JAMA*. Vol 270(11) Sept. 1993: 1352-6.
- Hickey DP, O'Malley, et al. Long term follow-up of a single center experience of sharing cadaver kidneys base on HLA-matching. *Transplantation*. Vol 67(9) May 1999: 554.
- Starzl TE, Eliasziw M, et al. HLA and cross reactive antigen group matching for cadaver kidney allocation. *Transplantation*. Vol 64(7) October 1997: 983-91.
- Held, Philip J, Kahan BD, et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric Kidney transplants. *The New England Journal of Medicine*. Vol 331(12) 22 Sept. 1994: 765-70.
- Connolly JK, Dyer PA, et al. Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. Vol 61(5) 15 March 1996: 709-14.
- Schnitzler MA, Woodward, et al. Cost of HLA mismatches in cadaveric renal transplant. *Transplantation*. Vol 67(7) 15 April 1999: 113.
- McKenna RM, Lee KR. et al. Matching for private or public HLA epitopes reduces acute rejection episodes and improves two year renal allograft function. *Transplantation*. Vol 66(1) July 1998: 38-43.
- Kobayashi T, Yokoyama I, Uchida K, et al. The significance of HLA-DRB1 matching in clinical renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 238.
- Beckingham JJ, Dennis MJS, Bishop MC, Blamey RW, Smith SJ, Nicholson ML. Effect of human leucocyte antigen matching on the incidence of acute rejection in renal transplantation. *Br J Surg* 1994; 81: 574.
- Edwards, Erick B, Bennett LE, Cekca J. Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: A comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list. *Transplantation*. Vol 64(9) 15 November 1997: 1274-7.
- Barocci S, Viente U, et al. HLA matching in pediatric recipients of first kidney graft: A single center analysis. *Transplantation*. Vol 61(1); January 1996: 151-4.
- Pirch JD, Ploeg R, et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation*. Vol 61(11) June 1996: 1581-86.
- Opelz G for the Collaborative Transplant Study. Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 641.