



Marcadores de susceptibilidad en pacientes trasplantados de riñón del Hospital Juárez de México

Juan Pablo Flores Garnica,* Víctor Hugo Portilla Flores,** Dolores Delgado Ochoa,*** Manuel Octavio Salinas Gurrión,* Edgar Rodolfo Benítez Cejudo,* Armando González González,** Andrés F. Bazán Borges****

RESUMEN

Objetivo. Identificar marcadores de susceptibilidad con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal terminal, trasplantados en el Hospital Juárez de México de 1991 a 2005. **Material y metodología.** El presente estudio es de tipo original observacional, retrospectivo, transversal, no experimental y biomédico. Se analizaron los expedientes y resultado de HLA de los pacientes con enfermedad renal terminal que fueron sometidos a trasplante renal de donante vivo, comprendido en el periodo de septiembre 1992 a septiembre del 2005. **Resultados.** Se revisaron 111 expedientes de los pacientes trasplantados de donador vivo, obteniendo su HLA específico. Para la clase HLA I se encontró al A2 en 69 pacientes (62.1%). Para B35, 44 pacientes (39.6%); B5, 24 pacientes (21.6%). Para la clase HLA II los más frecuentes fueron DR7, 31 pacientes (27.9%); DR1, 24 pacientes (21.6%); DR4, 20 pacientes (18%); DR11, 18 pacientes (16.2%). En DQ7, 31 pacientes (27.9%); DQ2, 26 pacientes (23.3%), DQ5, 21 pacientes (18.9%) y otros menos frecuentes como el Dw4 que sólo se encontró en un paciente lo que representa 0.9% de los pacientes incluidos (n = 111). **Discusión.** Los antígenos relacionados con enfermedad renal terminal referidos en la literatura no son los más frecuentes en nuestra población estudiada y tampoco presentan riesgos relativos elevados. En nuestra población mestiza existen otros antígenos que sí contribuyen a la enfermedad y existen otros antígenos con factor protector, estos últimos sí presentaron una significancia estadística.

Palabras clave: Marcador de susceptibilidad, trasplante renal, alelo.

ABSTRACT

Objective. To identify Susceptibility Markers in patients with end stage renal disease (ESRD), transplanted at the Hospital Juárez de Mexico from 1991 to 2005. **Material and methodology.** The present study is observational, retrospective, transverse, biomedical, no experimental. The files and the HLA results of the patients were analyzed. We include the patients with ESRD who were subjected to live donor renal transplantation, in the period from September 1992 to September 2005. **Results.** 111 files of patients with ESRD who were subjected to live donor renal transplantation were revised, and we obtained their specific HLA. For the HLA class I we found the A2 in 69 patients (62.1%). For the B35, 44 patients (39.6%); B5, 24 patients (21.6%). For the HLA class II the most frequently were DR7, 31 patients (27.9%); DR1, 24 patients (21.6%); DR4, 20 patients (18%); DR11, 18 patients (16.2%). DQ7, 31 patients (27.9%); DQ2, 26 patients (23.3%), DQ5, 21 patients (18.9%); and other less frequent as the Dw4 that was only found in one patient that represents 0.9% of the included patients (n = 111). **Discussion.** The antigens related with ESRD referred in the literature are not the most frequent in our studied population and they do not present high relative risks. In our mestizo population we found factors that contributes to the disease, and other protective antigens, these last ones with statistical significance.

Key words: Susceptibility marker, renal transplant, alelo.

INTRODUCCIÓN

El término marcador de susceptibilidad se refiere a la asociación estadística entre un alelo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y la enfermedad. Es importante aclarar que el término marcador de susceptibilidad significa que el alelo en mención se encuentra

incrementado o disminuido en la población de pacientes y que este aumento o disminución es estadísticamente significativo cuando se compara con la población de control, en otras palabras la asociación implica un riesgo relativo y no implica que este alelo gen esté directamente implicado en la fisiopatogénesis de la enfermedad.¹

* Médico Residente de Trasplante Renal.

** Cirujano General, Trasplante Renal y Hepático, Adscrito al Hospital Juárez de México.

*** Maestra en Ciencias, Jefe del Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital Juárez de México.

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

Las técnicas modernas para poder determinar el HLA también representan la identificación de subtipos más específicos, que juegan un papel determinante en la sobrevivencia de los injertos. Existen dos técnicas, al menos, para poder identificar dichos subtipos o alelos de HLA, a decir de ellos a través de técnica de microcitotoxicidad que consiste en aislar células del donador para posteriormente colocarlas en placas específicas que contengan anticuerpos para dichos subtipos (placas de Terasaki), y la otra técnica consiste en la identificación de antígenos a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

La importancia de poder identificar alelos que se presentan con cierta frecuencia, es la de asociarlos con enfermedades en las que se observa su presencia y que evolucionan a enfermedad renal terminal.

SISTEMA HLA

Es un conjunto de glucoproteínas de la membrana celular de extraordinario polimorfismo codificadas por una serie de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. El sistema HLA está formado por dos tipos de antígenos:

1. Antígenos de clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C. Están constituidos por una cadena pesada donde reside el polimorfismo y una ligera. Se expresan en la membrana celular de todas las células nucleadas del organismo y en las plaquetas.
2. Antígenos de la clase II: HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Formados por 2 cadenas polipeptídicas (pesada y ligera), residiendo el polimorfismo en la ligera. Sólo se expresan en linfocitos B, monocitos y macrófagos.

El conocimiento del tipaje HLA es útil en:

1. Trasplante de órganos
2. Investigación de paternidad
3. Estudio de asociación con enfermedades

SISTEMA HLA Y ENFERMEDAD

Existen multitud de afecciones que se asocian a uno o varios alelos HLA, lo que sugiere que una persona portadora de un determinado fenotipo HLA está más expuesta a ciertas enfermedades. El tipaje HLA tiene interés en las siguientes situaciones:

1. Como ayuda diagnóstica. Asociación HLA B27 a espondilitis anquilosante.

2. Valor pronóstico. Las uveítis anteriores asociadas a HLA B27 suelen tener mejor pronóstico a largo plazo.
3. Estudio de la asociación con distintas formas clínicas de una enfermedad. Diabetes insulino-dependiente está asociada a DR3 y DR4, mientras que la del adulto no se relaciona a ningún antígeno HLA.
4. Estudio de las reacciones adversas a fármacos. La proteinuria por sales de oro es más frecuente en los portadores de HLA DR3.
5. Investigación y establecimiento de hipótesis etiopatogénicas.

El valor diagnóstico depende de la frecuencia de la asociación HLA y enfermedad y la frecuencia del antígeno HLA en la población general. Si la primera es alta y la última muy baja (riesgo relativo alto) puede ser de utilidad diagnóstica. En casi todas las enfermedades el riesgo relativo es bajo. Únicamente existe un antígeno, el HLA B27, que por su estrecha asociación con un grupo de enfermedades: espondilo artropatías y en especial espondilitis anquilosante (95%) en comparación con un 5-8% de la población general, al igual que en el Reiter cuya frecuencia es de 70-80%, tiene interés en la práctica clínica diaria.

Se ha detectado una asociación de IgA con HLA A 35 y DR4. En los pacientes con nefropatía por IgA se ha detectado un anticuerpo antinuclear reactivo en frío IgM; sin embargo, otros autores plantean que los anticuerpos antinucleares y anti-DNA son negativos.²

Se han descrito marcadores genéticos del HLA en el cromosoma 6 para el síndrome nefrótico de lesiones mínimas, tanto corticosensible como corticorresistente, con un aumento en la frecuencia de ciertos antígenos del HLA entre los enfermos con síndrome nefrótico con lesiones mínimas.

Alelos clase I

Se ha señalado una frecuencia significativa alta de HLA-DR12, HLA-B8 y HLA-B27 con el síndrome nefrótico pero ninguno de estos antígenos tiene un valor predictivo sobre la remisión del brote o sobre la aparición de nuevas recaídas.

Alelos clase II

Tanto en Australia como en Francia se ha señalado por diversos autores una mayor frecuencia significativa del antígeno DR7, clase II del HLA en 71% de los síndromes nefróticos lesiones mínimas (SNLM) corticosensibles, in-



dependientemente de la presencia o no del marcador HLA B-12, así como de los alelos DR7 y DQw2.

Igualmente se ha descartado una asociación significativa entre SNLM corticosensible y el HLA-DR7 con un índice de riesgo (IR) entre 3.2 y 5.1. En los pacientes corticoresistentes la única asociación significativa fue la combinación de DR3/ DR7.³⁻⁶

Otros alelos clase II de HLA aparecen como protectores, así la presencia de DR2 y el DR4 reduciría el IR para desarrollar la enfermedad en 1/30 en los portadores de DR7+.⁷⁻¹²

Los datos actuales permiten definir a los haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad como una susceptibilidad genética altamente para el SNLM, más que como un alelo o locus específicos de la enfermedad.^{7,13-18}

OBJETIVO

Identificar marcadores de susceptibilidad con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal terminal, trasplantados, en el Hospital Juárez de México de 1991 a 2005.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo original, observacional, retrospectivo, transversal, no experimental y biomédico. Se analizaron los expedientes y resultado de HLA de los pacientes con enfermedad renal terminal diagnosticados y referidos por nefrología, que fueron sometidos a trasplante renal de donante vivo, comprendido en el periodo de septiembre 1992 a septiembre del 2005.

La recolección de datos fue en tabla de Excel, la clase de HLA según tipo I y II obtenida por microlinfotoxicidad en el laboratorio de histocompatibilidad del Hospital Juárez de México.

Para los resultados se utilizó estadística descriptiva anotando edad, sexo, frecuencias y porcentajes; además de obtener el riesgo relativo (RR) de los pacientes mediante una tabla de contingencia de 2 x 2, comparando la presencia o ausencia del antígeno, tanto en pacientes como en un grupo control, en cuyo caso fueron los donantes vivos sanos; para obtener la significancia estadística se utilizó χ^2 corregida con Fisher en sistema SPSS.

RESULTADOS

Se revisaron 111 expedientes de los pacientes trasplantados de donador vivo, obteniendo su HLA clase I y II específico. Se obtuvieron los siguientes resultados: Un total de 69 hombres (62.16%) y 42 mujeres (37.84%). Con

grupo sanguíneo O Rh+ en 70 de ellos, 22 A Rh +, 8 B Rh + y uno AB Rh +. Encontrando con esto que el mayor grupo trasplantado corresponde al grupo 0 positivo con un 63.06%.

En cuanto a los pacientes trasplantados por grupo de edad: de 11-20 años, 31 pacientes; 48 pacientes en el de 21-30 años; 24 pacientes en el de 31-40 años y en el de 41 años y más, siete pacientes, siendo la edad promedio de 32.5 años.

A continuación se describen los antígenos con mayor frecuencia encontrados en los 111 pacientes y los resultados totales se observan en los cuadros 1 y 2.

Para el A2 un total de 69 pacientes, lo que representa 62.1% del total de pacientes incluidos; A9 33 pacientes (29.7%); A28, 27 pacientes (24.32%); A10, 14 pacientes (12.6%); A1, 13 pacientes (11.7%); A3, 13 pacientes (11.7%). Para B35, 44 pacientes

Cudaro 1. HLA clase I.

Alelo	Cantidad	Porcentaje
A2	69	62.1
A9	33	29.7
A28	27	24.32
A10	14	12.6
A1	13	11.7
A3	13	11.7
A29	8	7.2
A11	5	4.5
A30	2	1.8
A19	3	2.7
A25	1	0.9
A32	1	0.9
B35	44	39.6
B5	24	21.6
B16	19	17.1
B12	19	17.1
B7	17	15.3
B6	10	9
B15	9	8.1
B14	7	6.3
B27	6	5.4
B21	6	5.4
B13	5	4.5
B18	5	3.6
B4	3	2.7
B49	2	1.8
B17	1	0.9
B42	1	0.9
B53	1	0.9

Cuadro 2. HLA clase II.

Alelo	Cantidad	Porcentaje
DR7	31	27.9
DR1	24	21.6
DR4	20	18
DR11	18	16.2
DR3	15	13.5
DR10	11	9.9
DR 9	10	9
DR12	9	8.1
DR15	7	6.3
DR6	6	5.4
DR52	6	5.4
DR 5	6	5.4
DR13	5	4.5
DR14	5	4.5
DR17	5	4.5
DR2	3	2.7
DR18	3	2.7
DR16	1	0.9
DQ7	31	27.9
DQ2	26	23.3
DQ5	21	18.9
DQ1	19	17.1
DQ6	17	15.3
DQ8	16	14.4
DQ4	11	9.9
DQ3	7	6.3
DQ9	1	0.9
DQ11	1	0.9
DW4	1	0.9

(39.6%); B5, 24 pacientes (21.6%); B16, 19 pacientes (17.1%); B12, 19 pacientes (17.1%); B7, 17 pacientes (15.3%); B6, 10 pacientes (9.0%) (Fig. 1).

Para la clase HLA II los más frecuentes fueron DR7, 31 pacientes (27.9%); DR1, 24 pacientes (21.6%); DR4, 20 pacientes (18%); DR11, 18 pacientes (16.2%), DR3, 15 pacientes (13.5%); DR10, 11 pacientes (9.9%). En DQ7, 31 pacientes (27.9%); DQ2, 26 pacientes (23.3%), DQ5, 21 pacientes (18.9%); DQ1, 19 pacientes (17.1%); DQ6, 17 pacientes (15.3%); DQ8, 16 pacientes (14.4%); y otros antígenos menos frecuentes como el Dw4 que sólo se encontró en un paciente, lo que representa 0.9% de los pacientes incluidos (n = 111) (Fig. 2).

Los riesgos relativos y frecuencias de los antígenos en la población de estudio se observan en el cuadro 3.

DISCUSIÓN

Observamos que los antígenos asociados a enfermedad renal terminal, mencionados en la literatura,^{5,6,10} como el caso del B12, presenta un riesgo relativo (RR) de 1.08, con una frecuencia de 17.1%; para B27, RR de 1.37 con porcentaje de 5.4%; para el DR7, que se encuentra asociado con síndrome nefrótico de lesiones mínimas se observó frecuencia de 27.9% y un RR de 1.22. Concluimos que estos antígenos no son los más frecuentes en nuestra población estudiada y tampoco presentan riesgos relativos elevados como para tener significancia y determinar la asociación con una enfermedad.

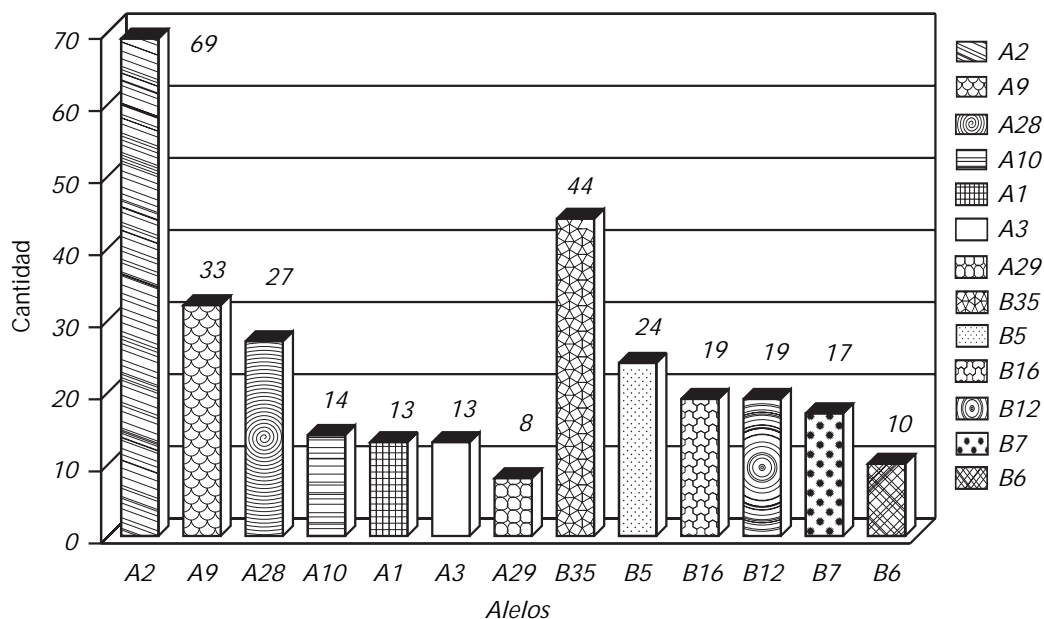


Figura 1. Frecuencia de alelos clase I.

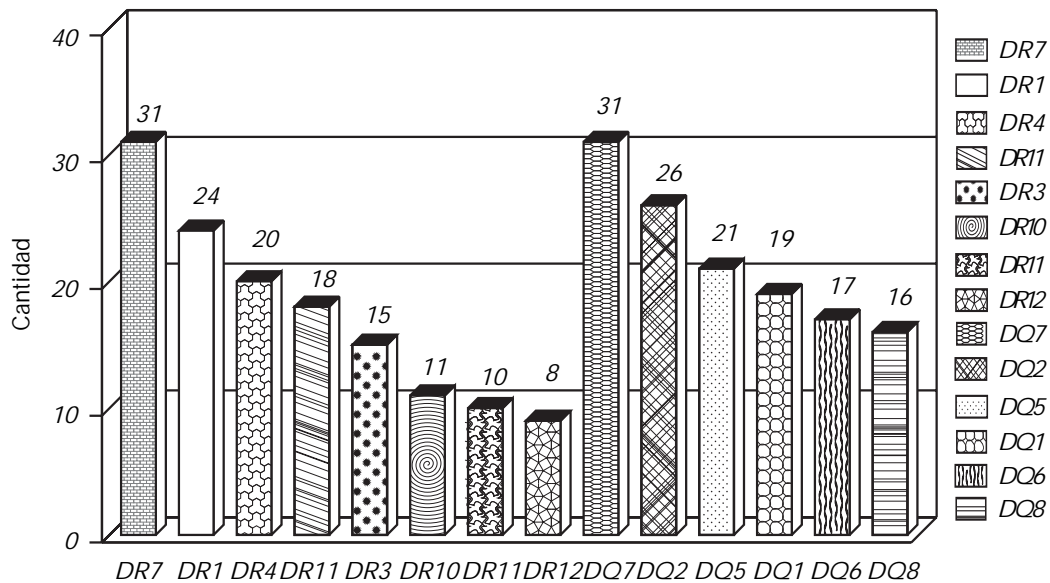


Figura 2. Frecuencia de alelos HLA II.

Sin embargo, en nuestra población mestiza encontramos que DR52 y DQ3 se encuentran sólo en pacientes con enfermedad renal terminal, no así en el grupo sano de control. También pensamos que existen alelos con factor protector para ERT ya que sólo se encontraron en el grupo control de sanos, estos alelos son B40 y DQ15. Estas aseveraciones se corroboraron mediante significancia estadística como lo muestra el cuadro 3.

Continuaremos observando aquellos alelos que reportan la literatura con asociación a ERT y también los encontrados en nuestro estudio (DR52 y DQ3) ya que probablemente sólo correspondan a nuestra población mestiza.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al Dr. Virgilio Lima Gómez la ayuda en las pruebas estadísticas.

REFERENCIAS

1. Santiago DE, Ruiz SO. Trasplante de órganos. 2da Ed. Función biológica del CMH; 1999, p. 263-78.
2. Ramírez JL, Ruiz A. Inmunopatología. Parte C, Libro 2, p. 28-30.
3. Kim H, Shin GT, Cheing J, Bologna R, Serur D, Stubenbord W, Suthanthiran M, Rubin A, Stenzel K. Kidney transplantation in patients with type I diabetes mellitus: Long-term prognosis for patients and grafts 1998; 31st Annual

Meeting & Scientific Exposition. American Society of Nephrology, October 25-28.

4. Kimura H, Gejyo F, Suzuki Y, Suzuki S, Miyazaki, Arakawa M. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor - 1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1659-69.
5. Thorogood J, Houwelingen JC, Persijn GG, et al. Prognostic indices to predict survival of first and second renal allografts. *Transplantation* 1991; 52: 831-6.
6. Haas M. IgA Nephropathy histologically resembling focal segmentaria glomerulosclerosis: a clinic-pathologic study of 18 cases. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(3): 365-71.
7. González G, Álvarez D, Morell C, Espinoza M. Neuropatía por IgA. *Rev Cub Pediatr* 2000; 72(3): 194-202.
8. Davin JC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Acta Clin Belg* 1995; 30(2): 71-5.
9. Noda AV, Feriozzi S, Rahimi S, Faraggiana T. Spatial arrangement of IgA and C3 as a prognostic indicator of IgA Nephropathy. *J Pathol* 1995; 177(2): 201-8.
10. Danilewicks M, Agrowska W. Diffuse form of idiopathic IgA Nephropathy (IgAN). A quantitative study. *Gen Diagn* 1996; 141(3-4): 209-13.
11. Churg J, Hlabib R, White PHR. Pathology of the nephritic syndrome in children. A report for the international study of kidney in children. *Lancet* 1970; 1: 1299-302.
12. Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13(Suppl. 8): 2-5.
13. Asherson RA, Doherty DG, Vergant D, Khamashta MA, Hughes GRV. Major histocompatibility complex. Associations With



Cuadro 3.

HLA	Paciente con antígeno	Control con antígeno	Riesgo relativo	Frecuencia antígeno paciente	χ^2 corregida
A1	13	12	0.97	0.11	0.88
A2	69	67	0.80	0.62	0.55
A3	13	10	1.19	0.11	0.85
A9	33	28	1.08	0.29	0.9
A10	14	14	0.88	0.12	0.92
A11	5	6	0.73	0.04	0.85
A19	3	2	1.36	0.02	0.54
A25	1	1	0.90	0.009	0.72
A29	8	9	0.78	0.07	0.82
A30	2	1	1.81	0.01	0.53
A32	1	2	0.44	0.009	0.46
B4	3	2	1.36	0.02	0.54
B5	24	22	0.97	0.21	0.91
B6	10	8	1.13	0.09	0.98
B7	17	18	0.82	0.15	0.73
B12	19	16	1.08	0.17	0.97
B13	5	3	1.52	0.04	0.41
B14	7	9	0.68	0.06	0.63
B15	9	10	0.79	0.08	0.81
B16	19	13	1.38	0.17	0.52
B17	1	0	0	0.009	0.52
B18	5	2	2.31	0.04	0.26
B21	6	7	0.75	0.05	0.84
B27	6	4	1.37	0.05	0.44
B35	44	45	0.80	0.39	0.51
B40	0	18	0	0	0.0000096
B42	1	0	0	0.009	0.52
B49	2	1	1.81	0.01	0.53
B53	1	3	0.29	0.009	0.27
DR1	24	21	1.03	0.21	0.95
DR2	3	4	0.66	0.027	0.44
DR3	15	23	0.52	0.13	0.117
DR4	20	16	1.15	0.18	0.83
DR 5	6	2	2.80	0.054	0.17
DR6	6	3	1.84	0.054	0.30
DR7	31	24	1.22	0.27	0.62
DR8	0	7	0	0	0.004
DR 9	10	8	1.13	0.090	0.98
DR10	11	5	2.09	0.099	0.27
DR12	9	6	1.38	0.81	0.74
DR13	5	6	0.73	0.045	0.85
DR14	5	8	0.54	0.045	0.44
DR15	7	7	0.89	0.063	0.94
DR16	1	0	0	0.009	0.52
DR17	5	2	2.3	0.045	0.26
DR18	3	1	2.75	0.027	0.35
DR52	6	0	0	0.054	0.01
DQ1	19	24	0.65	0.17	0.28
DQ2	26	18	1.39	0.23	0.42
DQ3	7	6	1.05	0.06	0.68
DQ4	11	12	0.80	0.09	0.79
DQ5	21	17	1.13	0.18	0.85
DQ6	17	0	0	0.15	0.0001292
DQ7	31	24	1.22	0.27	0.62
DQ8	16	13	1.12	0.14	0.92
DQ9	1	4	0.21	0.009	0.15
DQ11	1	9	0.09	0.009	0.005
DQ15	0	15	0	0	0.0000733
DW4	1	0	0	0.009	0.52



- "primary" antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 124-5.
14. Díaz MM, González QA, Cerda FR, Rojas AM. Depto. de anatomía Patológica del H.R.E. N° 25 IMSS. Frecuencias alélicas de HLA-DR y HLA-DQ en población mestiza del noreste de México: IV Reunión Delegacional de Investigación Médica IMSS, Monterrey N.L. *Rev IMSS* 2000.
 15. Rees AJ, Peters DK, Amos N, Welsh KI, Batchelor JR. The influence of HLA-linked genes on the severity of anti-GBM antibody-mediated nephritis. *Kidney Int* 1984; 26: 445-50.
 16. Vidal SF, Delgado OM. HLA Asociados a neoplasia trofoblástica gestacional 1995.
 17. Gorodezky C, Teran L, Escobar-Gutiérrez A. HLA frequencies in a Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1979; 14: 347-52.
 18. Arellano J, Vallejo M, Gomez E. HLA profile of the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1981; 18: 242-6.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Pablo Flores Garnica
Andrés de Olmos No. 7,
Col. Salvador Allende.
C.P. 43990, Cd. Sahagún, Hidalgo.
Correo electrónico: frogar_68@yahoo.com.mx