



## Artículo original

# Efectos de la exposición a factores sensibilizantes y grado de sensibilización pretrasplante en el pronóstico del injerto renal



Effects of exposure to sensitizing factors and degree of pre-transplant sensitization in the prognosis of kidney graft

Mayra Huanca-Laura,\* Lluvia Marino,† Luis Eduardo Morales-Buenrostro†

\* Nefrología, Hospital de Clínicas de La Paz. Bolivia.

† Departamento de Trasplante del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

### RESUMEN

**Introducción:** el trasplante renal se ve afectado por diversos eventos a largo plazo, y una de las principales causas de pérdida del injerto es el rechazo mediado por anticuerpos (RAMA). Estos eventos de rechazo se presentarán con mayor frecuencia mientras mayor sea el riesgo inmunológico pretrasplante, que depende en gran parte de la presencia de anticuerpos anti-HLA (Ac HLA) dirigidos al donante debido a la exposición previa a factores sensibilizantes. **Objetivos:** comparar los desenlaces inmunológicos y la supervivencia del injerto acorde a la exposición a factores sensibilizantes y a la presencia de Ac HLA pretrasplante de los pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Material y métodos:** estudio retrospectivo de la población trasplantada entre 2014 y 2015. Se formaron cuatro grupos basados en la exposición a factores sensibilizantes y a la presencia de Ac HLA pretrasplante. Los desenlaces relevantes para comparar entre los cuatro grupos fueron: generación de anticuerpos donante-específico (ADE) postrasplante, rechazos agudos, pérdida del injerto y muerte del paciente. **Resultados:** ciento treinta y cinco pacientes trasplantados; de los pacientes con Ac HLA pretrasplante, 50% tuvo persistencia de estos; y en los pacientes sin anticuerpos pretrasplante, 33% generó Ac HLA *de novo*. La presentación de eventos de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) entre los diferentes subgrupos muestra más frecuencia entre los grupos con Ac HLA pretrasplante, de 37 y 36% con y sin exposición

### ABSTRACT

**Introduction:** renal transplantation is affected by various long-term events, one of the main causes of graft loss being antibody-mediated rejection (AMR). These rejection events will occur more frequently the greater the pre-transplant immunological risk, which depends largely on the presence of anti-HLA antibodies (HLAab) directed at the donor due to previous exposure to sensitizing factors. **Objectives:** to compare the immunological outcomes and graft survival according to exposure to sensitizing factors and the presence of pre-transplant HLAab in transplant patients at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Material and methods:** retrospective study of the transplanted population between 2014 and 2015, four groups were formed based on exposure to sensitizing factors and the presence of pre-transplant HLAab. The relevant outcomes to be compared between the four groups were: generation of post-transplant donor-specific antibodies (DSA), acute rejections, graft loss and patient death. **Results:** 135 transplanted patients; the patients with pre-transplant HLAab, 50% had persistence of the same, and in the patients without pre-transplant antibodies, 33% generated *de novo* HLAab with a wider difference to from the third year. The last control shows us that more than 50% of patients with HLAab before transplantation and with exposure to sensitizing factors, have HLAab. The presentation of AMR events among the different subgroups shows more frequency among the groups with pre-transplant HLAab of

**Citar como:** Huanca-Laura M, Marino L, Morales-Buenrostro LE. Efectos de la exposición a factores sensibilizantes y grado de sensibilización pretrasplante en el pronóstico del injerto renal. Rev Mex Traspl. 2023; 12 (3): 132-140. <https://dx.doi.org/10.35366/112285>



a factores sensibilizantes, respectivamente, e inclusive en el grupo con exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA de 24%. Los grupos con Ac HLA pretrasplante, independiente de la exposición a factores sensibilizantes, muestran tendencia a menor supervivencia del injerto, aunque no alcanza significancia estadística ( $p = 0.067$ ). **Conclusiones:** se muestra el impacto negativo de la presencia de Ac HLA pretrasplante independiente de la exposición a factores sensibilizantes. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo estudios de compatibilidad y medición de anticuerpos anti-HLA antes del trasplante para una adecuada estratificación del riesgo inmunológico.

**Palabras clave:** sensibilización, anticuerpos anti-HLA, pre y postrasplante, rechazos agudos, anticuerpos donantes específicos.

37% and 36% with and without exposure to sensitizing factors, respectively, and even in the group with exposure to sensitizing factors and without HLAab 24%. Groups with HLAab before transplantation, regardless of exposure to sensitizing factors, show a tendency to lower graft survival, although it does not reach statistical significance ( $p = 0.067$ ). **Conclusions:** the negative impact of the presence of HLAab pre-transplantation, independent of exposure to sensitizing factors, is shown. Therefore, the measurement of HLAab pre-transplantation is useful for the adequate stratification of the immunological risk.

**Keywords:** sensitization, anti-HLA antibodies, before and after transplantation, acute rejection, donor-specific antibodies.

## INTRODUCCIÓN

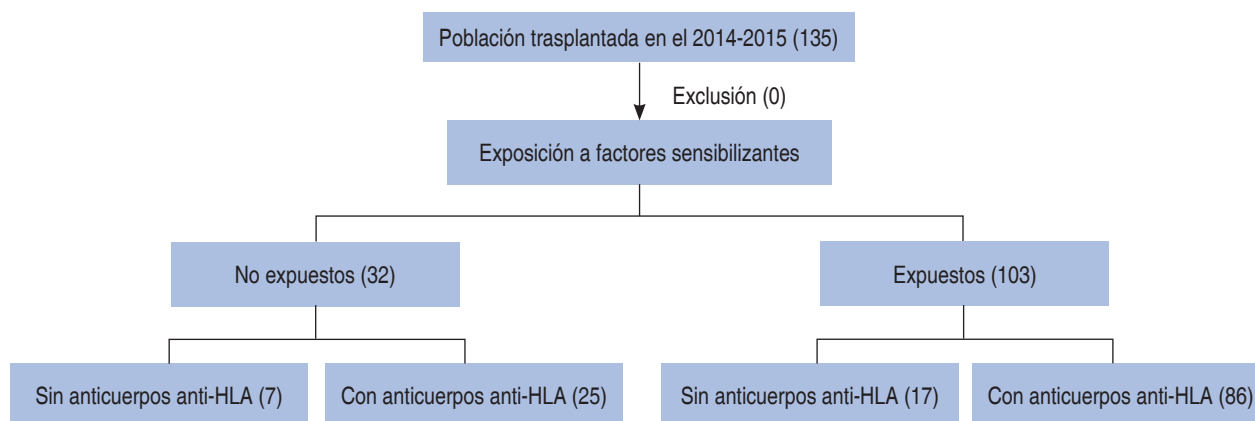
El éxito del trasplante renal se ve afectado por diversos eventos a largo plazo, y una de las principales causas de pérdida del injerto es el rechazo mediado por anticuerpos (RAMA). Estos eventos de rechazo se presentarán con mayor frecuencia mientras mayor sea el riesgo inmunológico pretrasplante, que depende en gran parte de la presencia de anticuerpos anti-HLA (Ac HLA) dirigidos al donante debido a la exposición previa a factores sensibilizantes.

Sin embargo, la presencia de Ac HLA no dirigidos al donante aún sin antecedente de exposición previa, pueden denotar una mayor capacidad de respuesta inmune (mayor riesgo) y, por otro lado, la ausencia de anticuerpos, incluso a pesar de exposición a factores sensibilizantes, pudiera denotar un menor riesgo. Por lo anterior, el estudio y un mejor entendimiento de los grupos de riesgo, nos ayudaría a una mejor compren-

sión y nos daría las directrices del manejo de la inmunosupresión a largo plazo.

La sensibilización al antígeno leucocitario humano (HLA) es una barrera en el trasplante renal, la sensibilización se da cuando el receptor se expone a antígenos de HLA extraños, como tener antecedente de embarazos, transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos sólidos. La sensibilización otorga más riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos y celular, lo que impacta negativamente en la supervivencia del injerto.<sup>1</sup>

Los mecanismos subyacentes a los diversos factores sensibilizantes difieren en su presentación de antígenos, duración de la exposición al antígeno, o el uso de agentes inmunosupresores en caso de trasplantes previos; ante el incremento de trasplantes en receptores sensibilizados, se busca determinar los efectos según la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de Ac HLA previa al trasplante.<sup>2,3</sup>



**Figura 1:** Selección de la población según criterios de inclusión, de acuerdo con la exposición a factores sensibilizantes y a la presencia de anticuerpos anti-HLA en los estudios pretrasplante.

Tabla 1: Características basales de la población según la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA.

Características	No expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Valor de p
	Sin Ac HLA N = 7	Con Ac HLA N = 25	Sin Ac HLA N = 17	Con Ac HLA N = 86	
Edad [años]*	39.00 ± 16.10	35.04 ± 14.25	32.35 ± 10.40	36.93 ± 13.29	0.539
Sexo femenino	3 (43)	6 (24)	7 (41)	54 (63)	0.004
Etiología de ERC					0.637
No filiada	3 (43)	14 (56)	8 (47)	42 (49)	
Diabetes	3 (43)	4 (16)	2 (12)	10 (12)	
Glomerulonefritis	1 (14)	2 (8)	0 (0)	18 (21)	
Otros	0 (0)	5 (20)	7 (41)	16 (19)	
Terapia de remplazo					0.015
Hemodiálisis	5 (71)	10 (40)	7 (41)	54 (63)	
Diálisis peritoneal	2 (29)	9 (36)	8 (47)	28 (33)	
Tipo de trasplante					0.760
TRDVR	3 (43)	8 (32)	7 (41)	29 (34)	
TRDVNR	1 (14)	7 (28)	3 (18)	10 (12)	
TRDF	3 (43)	10 (40)	7 (41)	47 (55)	
Evaluación pretrasplante					
ADE	0 (0)	9 (36)	0 (0)	26 (30)	0.016
PRA [%]*					
Clase I	0.0 ± 0.0	6.20 ± 11.90	0.0 ± 0.0	9.83 ± 14.91	0.015
Clase II	0.0 ± 0.0	4.80 ± 7.61	0.0 ± 0.0	7.99 ± 12.01	0.010
Mismatch*HLA 0/14	6.00 ± 6.33	6.42 ± 5.82	6.47 ± 5.63	5.33 ± 5.43	0.751
Inducción					
Timoglobulina	3 (43)	12 (48)	9 (53)	56 (65)	0.914
Función del injerto					
FII	7 (100)	24 (96)	16 (94)	75 (87)	0.412
Mantenimiento					0.466
Fk + MMf + PDN	4 (57)	22 (88)	13 (76)	61 (71)	
Fk + AZA + Pd	2 (29)	1 (4)	4 (24)	17 (20)	
Otros	1 (14)	2 (8)	0 (0)	8 (9)	

\* Valores expresados con media ± desviación estándar.

Ac HLA = anticuerpos anti-HLA. ERC = enfermedad renal crónica. TRDVR = trasplante renal de donante vivo relacionado. TRDVNR = trasplante renal de donante vivo no relacionado. TRDF = trasplante renal de donante fallecido. ADE = anticuerpos donante-específico. PRA = panel reactivo de anticuerpos. FII = función inmediata del injerto. Fk + MMf + PDN = tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona. Fk + AZA + Pd = tacrolimus + azatioprina + prednisona.

La cinética de los anticuerpos Ac HLA desde el pretrasplante y posterior al trasplante es dinámica y aún no predecible, por lo que aún no hay tiempos específicos postrasplante para su determinación que sea puntualmente útil, su presencia pre y postrasplante ha demostrado aumento de los niveles de PRA (panel reactivo de anticuerpos) y más riesgo para rechazo mediado por anticuerpos.<sup>3</sup>

El objetivo del presente trabajo fue comparar los desenlaces inmunológicos y la supervivencia del injerto acorde a la exposición a factores sensibilizantes y a la presencia de Ac HLA pretrasplante de los pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de la población trasplantada entre 2014 y 2015. Se formaron cuatro grupos basados en la exposición a factores sensibilizantes y a la presencia de Ac HLA pretrasplante (Figura 1). Los desenlaces relevantes para comparar entre los cuatro grupos fueron: generación de anticuerpos donante-específico (ADE) postrasplante, rechazos agudos, pérdida del injerto y muerte del paciente.

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes, las variables numéricas continuas se evaluaron para ver su distribución con la prueba Kolmogórov-Smirnov;

aquellas con distribución normal se presentaron como medias y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución anormal se presentaron como medianas y cuartil 25-75. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de  $\chi^2$ . Para la comparación de los cuatro grupos en variables continuas de distribución normal, se utilizó ANOVA de una vía, y para aquellas con distribución anormal prueba de Kruskal-Wallis. En el análisis de desenlaces dicotómicos a través del tiempo, se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier comparando las curvas con el método de Log-Rank. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Del total de la población trasplantada en 2014 y 2015, que fueron 135 pacientes, ninguno fue excluido; posteriormente, se analizó la base de datos del laboratorio de trasplante para obtener la exposición a factores sensibilizantes y el estatus de Ac HLA pretrasplante. Se for-

maron cuatro subgrupos: siete pacientes sin exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA; 25 pacientes sin exposición a factores sensibilizantes y con Ac HLA; 17 pacientes con exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA; y por último, 86 pacientes expuestos a factores sensibilizantes y con Ac HLA (Figura 1).

De los cuatro subgrupos, según la exposición a factores sensibilizantes y el estatus de Ac HLA, el promedio de edad fue de  $36 \pm 13.6$ , no existieron diferencias entre los grupos, 51% del sexo femenino y en mayor porcentaje en el grupo de exposición; 49% fue trasplante fallecido, 51% trasplante vivo (relacionado 35%), la presencia de *mismatch* entre los diferentes subgrupos tuvo como promedio  $5.7 \pm 5.4$  y 90.3% presentaron función inmediata del injerto, 60% fue inducido con timoglobulina por el riesgo inmunológico, y 74% tuvo la terapia estándar de mantenimiento (Tabla 1).

Respecto a la cinética de Ac HLA postrasplante, de los pacientes con Ac HLA pretrasplante, 50% mos-

Tabla 2: Desarrollo de anticuerpo anti-HLA postrasplante según el grado de exposición a factores sensibilizantes pretrasplante.

Cinética de anticuerpos anti-HLA	No expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Valor de p
	Sin Ac HLA N = 7	Con Ac HLA N = 25	Sin Ac HLA N = 17	Con Ac HLA N = 86	
Al primer año					0.58
Sin Ac HLA	2 (29)	1 (4)	3 (18)	6 (7)	
Ac HLA clase I	1 (14)	1 (4)	1 (6)	5 (6)	
Ac HLA clase II	0 (0)	1 (4)	3 (18)	5 (6)	
Ambos	1 (14)	11 (44)	5 (29)	31 (36)	
ADE	0 (0)	8 (32)	2 (12)	22 (26)	0.048
Al segundo año					0.001
Sin Ac HLA	2 (29)	1 (4)	6 (33)	1 (1)	
Ac HLA clase I	1 (14)	1 (4)	1 (6)	4 (5)	
Ac HLA clase II	1 (14)	3 (12)	0 (0)	4 (5)	
Ambos	0 (0)	6 (24)	3 (17)	28 (33)	
ADE	0 (0)	6 (24)	1 (6)	22 (26)	0.009
Al tercer año					0.491
Sin Ac HLA	1 (14)	2 (8)	2 (12)	5 (6)	
Ac HLA clase I	1 (14)	0 (0)	2 (12)	4 (5)	
Ac HLA clase II	1 (14)	4 (16)	0 (0)	7 (8)	
Ambos	1 (14)	10 (40)	6 (35)	30 (35)	
ADE	2 (29)	10 (40)	4 (24)	26 (31)	0.716
Último control					0.008
Sin Ac HLA	1 (14)	0 (0)	3 (18)	6 (7)	
Ac HLA clase I	1 (14)	0 (0)	3 (18)	1 (1)	
Ac HLA clase II	0 (0)	5 (20)	1 (6)	7 (8)	
Ambos	2 (29)	11 (44)	6 (35)	43 (50)	
ADE	2 (29)	11 (44)	5 (29)	41 (48)	0.124

Ac HLA = anticuerpos anti-HLA. ADE = anticuerpos donante-específico.

**Tabla 3:** Relación entre la exposición a factores sensibilizantes y anticuerpos anti-HLA pretrasplante con desarrollo de rechazo postrasplante.

Rechazos	No expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		Total N
	Sin Ac HLA N = 7	Con Ac HLA N = 25	Sin Ac HLA N = 17	Con Ac HLA N = 86	
Sin lesiones de rechazo	5 (72)	15 (60)	12 (70)	52 (61)	84
Rechazos mediados por anticuerpos	1 (14)	7 (28)	4 (24)	31 (36)	43
Rechazos mediados por células T	1 (14)	1 (4)	1 (6)	2 (2)	5
Rechazos mixtos	0 (0)	2 (8)	0 (0)	1 (1)	3

Ac HLA = anticuerpos anti-HLA.

**Tabla 4:** Relación entre la exposición a factores sensibilizantes y ADE pretrasplante con desarrollo de rechazos postrasplante.

Rechazos	No expuestos a factores sensibilizantes, n (%)			Expuestos a factores sensibilizantes, n (%)		
	Sin Ac HLA N = 7	Con Ac HLA N = 25		Sin Ac HLA N = 17	Con Ac HLA N = 86	
	Sin ADE	Sin ADE	Con ADE	Sin ADE	Sin ADE	Con ADE
Sin lesiones de rechazo	5 (71)	11 (44)	4 (16)	12 (71)	42 (49)	10 (12)
Rechazos mediados por anticuerpos	1 (14)	4 (16)	3 (12)	4 (24)	19 (22)	12 (14)
Rechazos mediados por células T	1 (14)	0 (0)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	2 (2)
Rechazos mixtos	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Total de rechazos	2 (29)	5 (20)	5 (20)	5 (29)	19 (22)	15 (17)

Ac HLA = anticuerpos anti-HLA. ADE = anticuerpos donante-específico.

tró persistencia de éstos; y en los subgrupos sin Ac HLA, al primer año, 33% ya había generado Ac HLA *de novo*. En el subgrupo de pacientes expuestos a factores sensibilizantes, pero sin Ac HLA pretrasplante, 53% generó Ac HLA *de novo*; mientras que del grupo no expuesto a factores sensibilizantes pero que presentan Ac HLA pretrasplante, 52% persistió con los mismos anticuerpos (Tabla 2).

Al analizar el desarrollo de eventos de RAMA entre los diferentes subgrupos, encontramos mayor frecuencia de eventos en 37 y 36% de los pacientes en los grupos con Ac HLA pretrasplante con y sin exposición a factores sensibilizantes, respectivamente. En el grupo con exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA fue de 24%. El rechazo mediado por células T presentes se observó en los cuatro subgrupos, pero con un porcentaje bajo (Tabla 3).

Analizando el impacto de los ADE pretrasplante, en los grupos con presencia de ADE pretrasplante con y sin exposición a factores sensibilizantes, tuvieron eventos de rechazos 31 y 28%, respectivamente; en

contraste con 46 y 30% de los subgrupos sin ADE pretrasplante con y sin exposición a factores sensibilizantes, respectivamente (Tabla 4).

La generación de ADE *de novo* postrasplante se asoció con el desarrollo de RAMA en 47% de los pacientes expuestos a factores sensibilizantes y en 46% de los pacientes sin exposición (Tabla 5).

Los grupos con Ac HLA pretrasplante desarrollan más rápidamente eventos de rechazo independientemente de la exposición a factores sensibilizantes (Figura 2). Al igual que más rápidamente generan ADE *de novo* postrasplante (Figura 3). La supervivencia del injerto muestra una tendencia a ser menor en los grupos con Ac HLA pretrasplante, independiente de la exposición a factores sensibilizantes, aunque no alcanza significancia estadística ( $p = 0.067$ ) (Figura 4).

La TFGe (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) muestra una tendencia a ser mejor en los grupos con ausencia de Ac HLA pretrasplante y sin exposición a factores sensibilizantes de  $66.5 \pm 20.0$ , comparado con  $57.6 \pm 33.8$  en el grupo con exposición a factores sensibilizantes, así como de

57.3 ± 28.0 y 63.7 ± 28.8 en los grupos con Ac HLA pretrasplante con y sin exposición, respectivamente (Figura 5).

## DISCUSIÓN

Podemos señalar que 37 y 36% con estatus de Ac HLA pretrasplante con y sin exposición a factores sensibilizantes, respectivamente, desarrollaron RAMA a lo largo de cinco y seis años postrasplante; además, mostraron afectación en la supervivencia del injerto; si bien, al momento de compararlos entre grupos, no existió significancia estadística ( $p = 0.067$ ) se evidencia una tendencia a menor supervivencia en estos grupos.

La presencia de rechazos es semejante en ambos grupos con Ac HLA, pese a que el grupo sin exposición a factores sensibilizantes con Ac HLA pretrasplante debiera ser menor por representar a los que antes se llamaban «Ac HLA naturales o inocuos»;<sup>1</sup> lo que nuestro trabajo muestra y descarta es la inocuidad de los mismos, probablemente este grupo represente a esos pacientes no retados a aloantígenos, pero con una respuesta inmune más activa, eso claramente se refleja en la persistencia de estos Ac HLA desde el primer año hasta el último control (52 a 64%).

En cuanto al grupo con exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA pretrasplante, 24% presentó RAMA a lo largo del postrasplante, con una mejor supervivencia en comparación con los grupos con Ac HLA pretrasplante. De este grupo, llama la atención que 53% generó Ac HLA postrasplante al primer año y 43% en los siguientes años, podría entrar en el grupo

señalado por Terasaki de 20% con Ac HLA e injerto funcionante; estos Ac HLA no generan efecto deletéreo inmediato al injerto,<sup>4</sup> si bien la presentación de RAMA es menor en comparación con los grupos con Ac HLA, la generación al primer año de 53% de Ac HLA nos muestra la memoria inmunológica de la exposición a factores sensibilizantes, pero que tal vez ésta podría tener una respuesta mucho más robusta al momento de generar eventos inmunológicos (rechazos), por lo que este tipo de herramientas como el control de Ac HLA son de gran utilidad.<sup>5</sup>

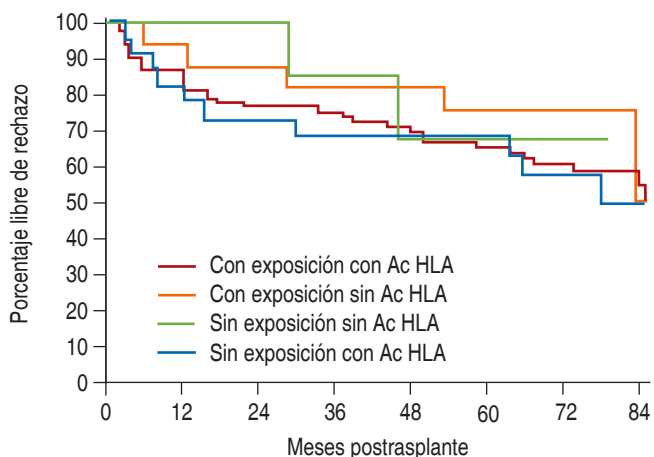
Los dos grupos extremos que tenemos son, en primer lugar, aquellos expuestos a factores sensibilizantes y con Ac HLA, evidentemente con mayor porcentaje de presentación de RAMA de 72% al total de rechazo y con peor supervivencia tras el primer episodio de RAMA y en supervivencia general. Esto nos sugiere nuevamente que debemos tener un mayor control y estrecho seguimiento de estos pacientes. El otro grupo sin exposición a factores sensibilizantes y sin Ac HLA pretrasplante tienen mejor supervivencia y mayor tiempo libre de rechazo, pero se observó que 14% podría presentar RAMA, un porcentaje no despreciable, sobre todo por la reducida población de este grupo.

Dentro de la población estudiada se resalta nuevamente la gran proporción de pacientes expuestos a factores sensibilizantes (76%), estos probablemente se deban a las transfusiones sanguíneas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Cuarenta y nueve por ciento fue trasplante de donante fallecido, por lo que se cuenta con una población de estudio con riesgo inmunológico adicional, lo que aunado a un promedio de *mismatch* de  $5.7 \pm 5.4$  afec-

**Tabla 5:** Relación entre la exposición a factores sensibilizantes pretrasplante y ADE de novo postrasplante con desarrollo de rechazos.

Rechazos	No expuestos a factores sensibilizantes, n (%)				Expuestos a factores sensibilizantes, n (%)			
	Sin Ac HLA N = 7		Con Ac HLA N = 25		Sin Ac HLA N = 17		Con Ac HLA N = 86	
	Sin ADE	Con ADE	Sin ADE	Con ADE	Sin ADE	Con ADE	Sin ADE	Con ADE
Sin lesiones de rechazo	3 (43)	2 (29)	8 (32)	7 (28)	7 (41)	5 (29)	27 (31)	25 (29)
Rechazos mediados por anticuerpos	0 (0)	1 (14)	0 (0)	7 (28)	1 (6)	3 (18)	7 (8)	24 (28)
Rechazos mediados por células T	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Rechazos mixtos	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Total de rechazos	0 (0)	2 (28)	1 (4)	9 (36)	2 (12)	3 (18)	8 (9)	26 (30)

Ac HLA = anticuerpos anti-HLA. ADE = anticuerpos donante-específico (en esta tabla son los generados postrasplante).



**Figura 2:** Tiempo a primer evento de rechazo acorde a la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA pretrasplante. Ac HLA = anticuerpos anti-HLA.

tará de manera negativa el pronóstico del injerto, así como incrementará el riesgo de generar ADE durante su seguimiento.<sup>6</sup> Sesenta por ciento recibió timoglobulina de inducción y 74% tuvo la terapia estándar de mantenimiento, semejante a la población latina de otro estudio,<sup>2</sup> donde también se señala el valor de los Ac HLA pre y posttrasplante asociados a lesiones inflamatorias en las biopsias y el aumento del desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT).<sup>7</sup>

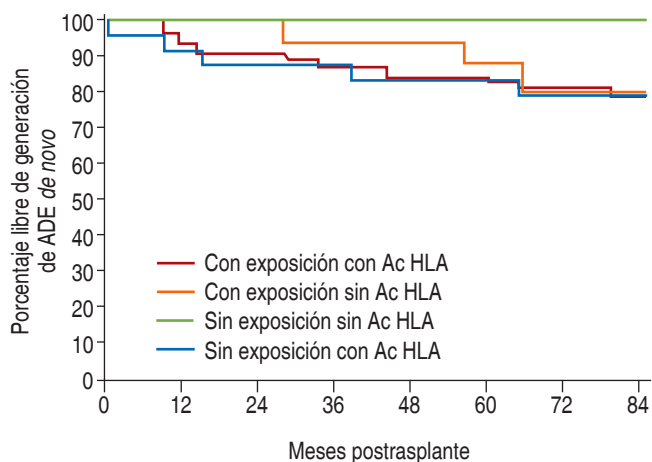
La cinética de los Ac HLA es dinámica y aún difícil de predecir,<sup>8</sup> nosotros pudimos corroborar dicha fluctuación de los Ac HLA e incluyendo los ADE durante los años de seguimiento; se ha evidenciado que los grupos con Ac HLA pretrasplante persisten con Ac HLA posttrasplante en los siguientes años con porcentajes significativos (53% con y sin exposición a factores sensibilizantes), y con generación de ADE *de novo* de 48% para el grupo expuesto a factores sensibilizantes y 44% de los no expuestos. Si bien la utilidad de los Ac HLA pre y posttrasplante independiente de ADE es cuestionada,<sup>9</sup> nosotros pudimos corroborar su impacto en los desenlaces de eventos inmunológicos (rechazos) presentes en 37 y 36% de los pacientes con y sin exposición a factores sensibilizantes, respectivamente, lo que nos descartaría la inocuidad de estos Ac HLA. Aunque su determinación pretrasplante sería controversial, nos ayudaría a estratificar un riesgo inmunológico agregado pese a no tener antecedentes de exposición.

La presencia de ADE pretrasplante nos muestra que 31 y 28% con y sin exposición a factores sensibilizantes, respectivamente, podrían desarrollar rechazo;

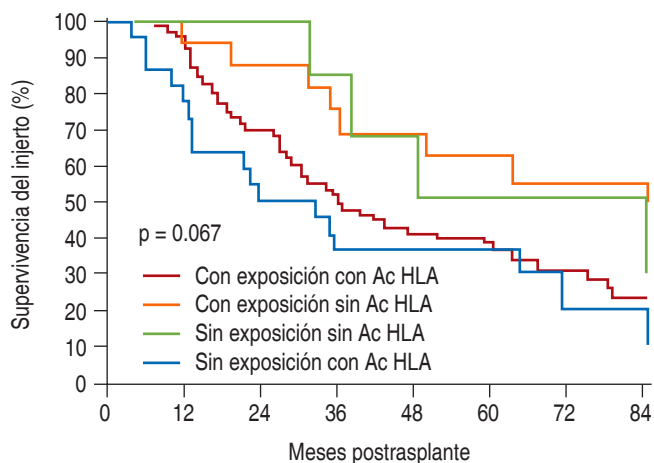
en contraste con 46 y 30% de los subgrupos sin ADE pretrasplante con y sin exposición a factores sensibilizantes, los cuales podrían desarrollar RAMA.<sup>10</sup> Por lo tanto, se podría cuestionar la importancia de los ADE pretrasplante, así como lo muestra un estudio retrospectivo en el que no se encontró asociación entre los ADE detectado pretrasplante por SA por Luminex con menor supervivencia del injerto renal.<sup>9</sup> Sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones de la tipificación de baja resolución y la mayor inmunosupresión otorgada a los que tienen ADE pretrasplante.<sup>11</sup>

La generación de ADE *de novo* posttrasplante se asoció con 47% de RAMA en los pacientes expuestos a factores sensibilizantes y 46% de los pacientes sin exposición, mucho más altos que en los pacientes con ADE pretrasplante. Dentro de la cinética de ADE posttrasplante nos muestra una clara elevación a partir del tercer año, estos ADE son responsables de más de 50% de los RAMA de los grupos expuestos a factores sensibilizantes, y 48% en los grupos expuestos, lo que nos mostraría claramente la importancia de los ADE posttrasplante y el impacto negativo sobre el injerto renal, además de recalcar la utilidad de su monitorización pre y posttrasplante.<sup>3</sup>

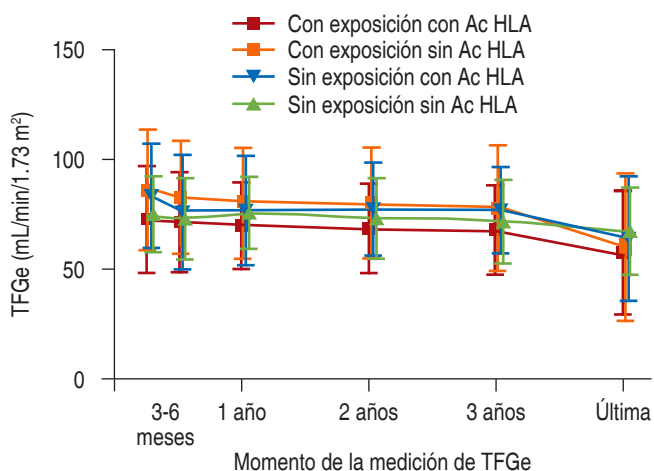
Dentro de las fortalezas del estudio contamos con una población trasplantada representativa, tanto por el riesgo inmunológico como también por las características clínicas, contar con laboratorio y los estudios de inmunología pre y posttrasplante, además del tiempo de seguimiento ideal para ver el desarrollo de eventos inmunológicos. Dentro de las debilidades debemos



**Figura 3:** Tiempo libre de generación de ADE *de novo* acorde a la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA pretrasplante. ADE = anticuerpos donante-específico. Ac HLA = anticuerpos anti-HLA.



**Figura 4:** Supervivencia del injerto acorde a la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA pretrasplante. Ac HLA = anticuerpos anti-HLA.



**Figura 5:** Tasa de filtrado glomerular (CKD EPI) del injerto según la exposición a factores sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA. TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD EPI. Ac HLA = anticuerpos anti-HLA.

señalar que no todos los pacientes cuentan con los controles anuales de Ac HLA postrasplante, ni una valoración precisa de la cinética de la Ac HLA.

## CONCLUSIONES

Con este estudio demostramos que la presencia de anticuerpos anti-HLA pretrasplante muestran una tendencia a incrementar el riesgo de desarrollar ADE *de novo*, eventos inmunológicos y reduce la supervivencia del injerto, sin importar la exposición a factores sensibilizantes, es decir, aun en aquellos con Ac HLA

sin exposición previa a factores sensibilizantes, que hasta ahora eran anticuerpos considerados «naturales» e inocuos. Con lo anterior, queda claro la necesidad de medición de anticuerpos anti-HLA pretrasplante para establecer el riesgo inmunológico y guiar la intensidad de la inmunosupresión de mantenimiento.

## AGRADECIMIENTOS

En las últimas décadas han ocurrido avances significativos en cuanto al conocimiento del trasplante y así mismo del trasplante renal. La supervivencia del injerto renal a largo plazo demanda mucho mayor conocimiento de la inmunobiología del trasplante renal, de modo que nos gustaría brindar este conocimiento de nuestra experiencia como centro de trasplante. Por ello agradecemos al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, sobre todo al Laboratorio de Trasplante y al equipo de Neofrotrasplante.

## REFERENCIAS

- Morales-Buenrostro LE. Evaluación del riesgo inmunológico. *Rev Mex Traspl.* 2020; 9 (Supl: 1): 13-17.
- Vinicius de Sousa M, de Lima Zollner R, Mazzali M. Renal transplant patients with preformed anti-HLA antibodies: early biopsy findings and clinical outcomes. *J Bras Nefrol.* 2020; 42 (2): 201-210.
- de Castro MCR, Barbosa EA, Souza RP, Agena F, de Souza PS, Maciel G et al. The kinetics of anti-HLA antibodies in the first year after kidney transplantation: in whom and when should they be monitored? *J Transplant.* 2018; 2018: 8316860. doi: 10.1155/2018/8316860.
- Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3): 438-443. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00360.x.
- Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (1): 19-47.
- Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The risk of transplant failure with hla mismatch in first adult kidney allografts from deceased donors. *Transplantation.* 2016; 100 (5): 1094-1102. doi: 10.1097/TP.0000000000001115.
- Torres IB, Moreso F, Sarró E, Meseguer A, Serón D. The Interplay between inflammation and fibrosis in kidney transplantation. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 750602.
- Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8 (2): 324-331. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02072.x.
- Susal C, Ovens J, Mahmoud K, Dohler B, Scherer S, Ruhenstroth A et al. No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive Luminex single-antigen testing: a collaborative transplant study



- report. *Transplantation*. 2011; 91 (8): 883-887. doi: 10.1097/TP.0b013e3182100f77.
10. Tsapepas DS, Vasilescu R, Tanriover B, Coppleson Y, Rekhman Y, Hardy MA et al. Preformed donor-specific antibodies and risk of antibody-mediated rejection in repeat renal transplantation. *Transplantation*. 2014; 97 (6): 642-647. doi: 10.1097/01.TP.0000440954.14510.6a.
11. Béland MA, Lapointe I, Noel R, Coté I, Wagner E, Riopel J et al. Higher calcineurin inhibitor levels predict better kidney graft survival in patients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies: a cohort study. *Transpl Int*. 2017; 30 (5): 502-509.

*Correspondencia:*

**Luis Morales-Buenrostro**

E-mail: luis\_buenrostro@yahoo.com