



Disfunción y rechazo en trasplante renal asociado a haplotipos

Juan Carlos H Hernández-Rivera^a, Jaime González-Ramos^b, María Juana Pérez-López^c, Luis Enrique Álvarez-Martínez^c, Mariana Salazar-Mendoza^d, José Paniagua-Sierra^e

(a) Servicio de Nefrología. Hospital General de Zona N.º 8, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

(b) Laboratorio de Reumatología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. México

(c) Servicio de Nefrología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. México

(d) Servicio de Urgencias. Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México. México

(e) Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México. México

Recibido el 15 de julio de 2017; aceptado el 27 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

HLA.
Alelos.
Rechazo agudo.
Disfunción de injerto.

Resumen:

Introducción: Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad identifican las células del organismo y las no propias. Los factores de riesgo inmunológicos son: la incompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigens), la subóptima inmunosupresión, anticuerpos citotóxicos elevados, retrasplante.

Objetivo: Determinar la frecuencia de disfunción y rechazo agudo asociado al número de haplotipos compartidos en trasplante renal.

Material y métodos: Estudio descriptivo, sin intervención, longitudinal en pacientes de trasplante renal de 2008 a 2014. Se recabaron HLA en receptor y donador, revisando creatininas al egreso, 6, 12, 18 y 24 meses, rechazo agudo (diagnosticado con criterios histológicos vigentes) y disfunción de injerto. Para determinar la asociación de variables dicotómicas con variables intervalar (correlación biserial puntual).

Resultados: Se analizaron 388 trasplantes de donador vivo en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. La frecuencia de disfunción del injerto renal se presentó en el 30.4%. El mayor número de disfunción fue de 32.7% en el grupo de 0 haplotipos compartidos. La frecuencia de rechazo en 10.1%. Siendo más en 0 haplotipos compartidos con 16.3%

Conclusiones: En nuestro estudio no se encontró asociación entre el número haplotipos

compartidos con los episodios de rechazo o disfunción de injerto renal. Pero si con la elevación de creatinina y los meses de presentación de dichas alteraciones.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HLA.
Alleles.
Acute rejection.
Graft dysfunction.

Dysfunction and rejection in kidney transplant associated with haplotypes

Abstract:

Introduction: The antigens of the major histocompatibility complex identify the cells of the organism and the non-own cells. Immunological risk factors are: HLA (Human Leucocyte Antigens) incompatibility, suboptimal immunosuppression, elevated cytotoxic antibodies and retransplantation.

Objective: To determine the frequency of acute dysfunction and rejection associated with the number of haplotypes shared in renal transplantation.

Material and methods: Descriptive study without longitudinal intervention in renal transplant patients from 2008 to 2014. HLA was collected in recipient and donor, reviewing creatinine at discharge, 6, 12, 18 and 24 months, acute rejection (diagnosed with current histological criteria) and graft dysfunction. To determine the association of dichotomous variables with intervalar variables (biserial point correlation).

Results: A total of 388 live donor transplants were analyzed at La Raza National Medical Center Specialties Hospital. The frequency of renal graft dysfunction was presented in 30.4%. The greatest number of dysfunction was 32.7% in the group of 0 shared haplotypes. The rejection frequency was 10.1%. Being more than 0 shared haplotypes with 16.3%

Conclusions: In our study we found no association between the number of haplotypes shared with episodes of renal graft rejection or dysfunction. But, It was found with the increase in creatinine and the months of presentation of these alterations.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. El elevado polimorfismo genético del CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas y la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos haplotipos y alelos es extremadamente baja. Los sistemas de histocompatibilidad, por tanto, juegan un papel muy importante en el desarrollo y función del sistema inmunitario, gracias a su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T encargados de la defensa¹⁻³.

Debido a su implicación en el rechazo de aloinjertos (éste ocurre cuando la respuesta inmunitaria del receptor contra el tejido extraño se induce por los antígenos presentes en el injerto pero ausentes en el receptor), la incompatibilidad es aún hoy un problema principal en el trasplante^{2, 4-5}. Las secuelas inmunológicas de un injerto incompatible pueden no solamente incluir una disminución en la supervivencia del injerto en trasplante de órganos sólidos, además, pueden ocurrir fenómenos de sensibilización mediante la formación de aloanticuerpos HLA que pueden ser lesivos para el futuro del trasplante. Entre los factores de riesgo inmunológicos que se han sugerido para la mala evolución del trasplante renal estarían, la incompatibilidad HLA, la subóptima in-

munosupresión, anticuerpos citotóxicos elevados, re-trasplante y aparición de rechazo agudo. Entre los factores de riesgo no inmunológicos tendríamos, la raza, edad y sexo del donante, el status del donante (tiempo de isquemia), hipertrigliceridemia, hipertensión arterial e infección por CMV⁶⁻⁸.

La consecuencia directa de trasplantar un paciente con anticuerpos anti-HLA frente al donante (DSA-anticuerpos donante específico) sería un rechazo hipera-gudo^{3, 9-12}; como se demostró hace muchos años, por lo tanto, la identificación correcta de la especificidad frente a la que reacciona un individuo y la realización de la prueba cruzada pretrasplante es clave. Los estudios actuales van dirigidos a la generación de anticuerpos post-trasplante como medidores del rechazo vascular acelerado corticorresistente y del rechazo crónico del aloinjerto. En cuanto a la compatibilidad HLA, el número de episodios de rechazo agudo en trasplante renal se ha asociado en la bibliografía al grado de incompatibilidad para HLA-DR, así como se ha observado una correlación beneficiosa entre la mejor compatibilidad HLA (tanto HLA-DR como HLA-A y -B) con la supervivencia a largo plazo del injerto^{2, 13-14}. Existen gran cantidad de artículos y trabajos que demuestran estos hechos. De esta manera, la diferencia entre la mayor y menor compatibilidad a 10 años es de un 20% y, a 20 años, un 25%. Existen varios factores que pueden afectar el papel de la compatibilidad HLA como son: efecto centro, pacientes sensi-

Tabla I
Parentesco de los receptores renales

Parentesco	Número	Porcentaje
Madre / Padre	238	61.3
Hermano/a	123	31.7
Emocionalmente relacionado	14	3.6
Primo/a / tío/a	9	2.3
Hijo/a	4	1.1
TOTAL	388	100

bilizados, calidad del riñón donado, edad del paciente, entre otros.

La destrucción de un aloinjerto por el sistema inmunitario del receptor tiene lugar en dos fases bien diferenciadas: una fase inicial en la que se produce el reconocimiento de las células del injerto como extrañas (fase de reconocimiento o fase de inducción de la respuesta) y una segunda fase en la que se produce la activación de los mecanismos de destrucción del injerto (fase efectora)^{4,15}.

En el trasplante renal existe correlación de la supervivencia del injerto con la compatibilidad HLA-A, -B y -DR está plenamente demostrada a 5 años (0-1 incompatibilidades 90% de supervivencia frente a 6 incompatibilidades 70% de supervivencia)^{2,5}.

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. De tal manera, en el caso del trasplante renal, la determinación de los antígenos y haplotipos HLA en donante y receptor es obligatoria, dada la relación incuestionable entre su compatibilidad y la evolución del injerto: la supervivencia del injerto a largo plazo disminuye cuanto mayor sea el número de incompatibilidades HLA.

El proceso de rechazo celular es lo que se conoce como rechazo agudo. Este rechazo está mediado fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y de IL-2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría de los rechazos agudos se producen en los primeros meses postrasplante. En general, estos episodios de rechazo se asocian a alteraciones funcionales del órgano en cuestión, como por ejemplo aumento de las cifras de creatinina plasmática en el trasplante renal. Pero la biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo^{4,16-18}.

Por ello resulta interesante realizar una correlación de nuestra población con la finalidad de determinar la importancia de las compatibilidades HLA por haplotipos compartidos en la disfunción del injerto y el rechazo del mismo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, sin intervención, lon-

gitudinal en pacientes que recibieron trasplante renal mediante la revisión del expediente clínico de pacientes de trasplante renal de donador vivo en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 al 28 de febrero de 2014.

Se incluyeron pacientes postrasplantado de donador vivo que contaran con determinación de HLA y eventos documentados de rechazo agudo por biopsia y disfunción del injerto. Se eliminaron pacientes con pérdida de derechohabiencia al IMSS, pérdida de seguimiento o que fallecieron por causas no relacionadas al rechazo o disfunción renal.

Se consideró en receptor y donador, edad, sexo, parentesco, HLA, niveles de creatinina postrasplante, 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, para documentar los episodios de rechazo agudo y disfunción de injerto renal.

En cuanto al análisis estadístico, se realizó un análisis univariado con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, cuartiles). Para la determinación de la asociación de variables dicotómicas con variables intervalar se realizó correlación biserial puntual. Se estableció como valor significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó con el programa estadístico SPSS versión 21.

Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo de 388 trasplantes renales. De los receptores: 239 pertenecían al género masculino (61.6%) y 149 mujeres (38.4%). Y de los donadores los progenitores representaron 238 (61.3%) por lo que el mayor número de haplotipos compartidos fue de uno. Resto de parentesco con los receptores se comentan en la tabla I.

El comportamiento de la creatinina, en cuanto a la elevación en caso de rechazo o disfunción del injerto, también se vio modificada acorde a las compatibilidades por haplotipos. Del mismo modo el tiempo de presentación del rechazo y/o la disfunción del injerto renal presenta una clara tendencia a ser más tardíos conforme más haplotipos compartan. Ver tabla II.

El porcentaje de rechazo y de disfunción por haplotipos también mostro una tendencia a ser más prevalente en quienes tenían menos compatibilidades, aunque sin una significancia estadística (consideramos que con un tamaño de muestra mayor, tomaría significancia estadística, debido a lo notorio de los resultados

Tabla II
Niveles de creatinina y meses de presentación del rechazo por número de haplotipos

		Mediana (*)	Q25-75 (*)
Elevación de Creatinina (mg/dl)	Global	0.6	0.4-0.98
	0 haplotipos	1.55	0.58-2.37
	1 haplotipo	0.7	0.39-1.15
	2 haplotipos	0.4	0.36-0.60
Tiempo de rechazo postrasplante (meses)	Global	9	ene-15
	0 haplotipos	3	1-9.5
	1 haplotipo	9	1-14.5
	2 haplotipos	16	14-16.5

(*) $X^2 p < 0.0378$.

por porcentaje); estos valores son mostrados en la tabla III. El total de rechazos fue de 39 de los 388 trasplantes.

Por último, se analizaron los resultados de las biopsias y el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA); así como el grado de severidad presentado acorde a las compatibilidades por haplotipos. Ver tabla IV.

Discusión y conclusiones

En nuestro estudio observamos que la gran mayoría de los trasplantes comparten un haplotipo (312 de 388; 80.14%) debido a que los padres fueron quienes más donaron. Se mostró de forma muy importante con una significancia estadística adecuada: a) la elevación de creatinina fue mayor en los trasplantes que no compartían ningún haplotipo (Mediana de 1.55mg/dl) en comparación con los que compartían los 2 haplotipos (Mediana de 0.4 mg/dl); b) Del mismo modo, se observó que la presencia de rechazo se presenta de forma más temprana con menor número de compatibilidades en contraste con los trasplantes que tienen ambos haplotipos iguales (3 vs 16 meses del trasplante al momento del rechazo corroborado por biopsia).

En 1966, Terasaki et al reportaron la asociación entre los resultados de trasplantes con órganos de donante cadáver y la compatibilidad HLA donante-receptor. Desde entonces ha mejorado la comprensión de las bases inmunológicas de la relación incompatibilidad HLA-re-

chazo del injerto en sus niveles celular, molecular y genético. Actualmente siguen en controversia el real impacto de la histocompatibilidad en la sobrevida del injerto, y especialmente, la selección de pacientes receptores de órganos basada en compatibilidad HLA. La discusión de estos aspectos es debido, entre otros hechos, a la notoria mejoría en la sobrevida asociada a las nuevas drogas inmunosupresoras fundamentalmente tras la introducción de los anticalcineurínicos, así como los esquemas de inducción y tratamiento que son individualizados para cada paciente.

En cuanto al mayor número de rechazos y eventos de disfunción de los injertos, nuestro estudio también mostró una clara tendencia respecto al número de compatibilidades por haplotipos (Tabla IV); siendo más en las personas que menos haplotipos compartieron (la significancia estadística se vio limitada; consideramos significancia aumentando el tamaño de la muestra).

Del mismo modo es evidente la tendencia a mayor severidad en el rechazo corroborado por biopsia con menor compatibilidad y mayor fibrosis intersticial con atrofia tubular. A la luz de nuestras limitaciones consideramos que los sistemas de identificación de HLA no son los óptimos y la pérdida de los injertos, muy particularmente las pérdidas crónicas con elevación de creatinina, apuntan a que hace falta identificar otras causas de pérdida crónica.

Tabla III
Eventos de rechazo y disfunción del injerto de acuerdo al número de haplotipos compartidos

Haplotipos	0	1	2	Total
Número de trasplantes	49	312	27	388
Rechazos *	8 (16.3%)	30 (9.6%)	1 (3.7%)	39 (10.1%)
Disfunción +	16 (32.7%)	96 (30.8%)	6 (22.2%)	118 (30.4%)

* $X^2 p < 0.178$; + $X^2 p < 0.294$.

Tabla IV
39 rechazos con su grado de severidad e IF/TA por haplotipos

Tipo de rechazo	IA	IB	IIA	IIB	Total
0 haplotipos	3	1	2	2	8
1 haplotipo	15	8	4	3	30
2 haplotipos	1	0	0	0	1

IF/TA (*)	Sin	I	II	III	Total
0 haplotipos	4	4	0	0	8
1 haplotipo	19	11	9	1	30
2 haplotipos	2	1	0	0	1

* fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Concluimos que en el estudio se observó que entre menor número de compatibilidades por haplotipos es evidente la tendencia a cursar con mayor número de rechazos y eventos de disfunción; presentación más temprana en tiempo; mayor elevación de los niveles de creatinina y por último, rechazo más severo y mayor grado de fibrosis en el tejido renal.

Sin embargo, apoyamos que en el trasplante renal no solamente está implicada la compatibilidad HLA, sino también una situación multifactorial, desde las condiciones físicas y bioquímicas del receptor y donador, terapia de inducción e inmunosupresión, así como lo aún desconocido, ya que consideramos que aún falta mucho por descubrir respecto a la inmunología del trasplante. La tasa de rechazos es mayor que lo esperado de los trasplantes renales de donador vivo y en el resultado influyeron las técnicas no óptimas de la identificación del HLA y la disponibilidad de causas inmuno-infecciosas (Citomegalovirus, virus BK, por Epstein Barr, etc.).

Bibliografía

- Iáñez E. Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. España.
- Muro M, Alvarez M, Moya M. Histocompatibilidad en Trasplantes. Capítulo 39.
- Parrilla P, Ramirez P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Aran ediciones 2008.
- Salzano M. Molecular Variability in Amerindians: Widespread but Uneven Information. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2002 74 (2); 223-263.
- Jaime Pérez JC. Biología del sistema de antígenos leucocitarios humanos y su importancia en trasplantes. *Medicina Universitaria* 2001; 3 (12): 149-52.
- Torrez SJ, Torrez SJ, Espinoza DE, Gutiérrez MJ. Sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal en un centro hospitalario. *Gac Med Bol*. 2011, vol.34, n.2, pp. 87-90.
- Rostami Z, Shafiqh N, Mahdi M, Einollahi B. Influence of Donors and Recipients HLA Typing on Renal Function Immediately After Kidney Transplantation. *Nephro Urol Mon*. 2013 November; 5(5): 988-91.
- Norman DJ. Primer on Transplantation. Second edition. New Jersey, USA: American Society of Transplantation National Office. 2001.
- Class F, Roelen D, Mulder A, Doxiadis I, Oudshoorn M, Heemskerk M. Differential immunogenicity of HLA Class I alloantigens for the humoral versus the cellular immune response: "Towards tailor-made HLA mismatching". *Hum Immunol*. 2006. 67; 424-9.
- Cortes L, Baltazar L, Lopez M, Olivares N, Ramos C, Salazar M. HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. *Hum Immunol*. 2004. 65; 1469-76.
- Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock R, Forbes S, et al. "Variation Analysis and Gene Annotation of Eight mhc Haplotypes: The mhc Haplotype Project", *Immunogenetics*. 2008. 60 (1); 1-18.
- Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, Guégan J, Guernier J, Balloux J. "Pathogen-Driven Selection and Worldwide HLA Class I Diversity", *Current Biology*. 2005. 15 (11); 1022-1027.
- Kaneko K, Ishigami S, Kijima Y, Funasako Y, Hirata M, Okumura H, et al. "Clinical Implication of HLA Class I Expression in Breast Cancer", *BMC Cancer*. 2011. 11; 454.
- Ding B, Lundström E, Seielstad M, Plenge R, Oksenberg J, Gregersen P, Alfredsson L. "Different Patterns of Associations with Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive and Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis in the Extended Major Histocompatibility Complex Region", *Arthritis and Rheumatism*. 2009. 60 (1); 30-38.
- Novembre J, Han E. "Human Population Structure and the Adaptive Response to Pathogeninduced Selection Pressures", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2012. 367 (1590); 878-886.
- Yunis E, Larsen C, Fernández M, Zuheir L, Romero T, Chester A. "Inheritable Variable Sizes of dna Stret-

- ches in the Human mhc: Conserved Extended Haplotypes and their Fragments or Blocks", *Tissue Antigens*, 2003; 62 (1), 1-20.
- 17 Cao Q, Xie D, Liu J, Zou H, Zhang Y, Chen P. HLA Polymorphism and Susceptibility to End-Stage Renal Disease in Cantonese Patients Awaiting Kidney Transplantation. 2014. 9 (3); 1-6.
 - 18 Flores J, Portilla F, Delgado B, Octavio M, Benítez R, González A, Bazán A. Marcadores de susceptibilidad en pacientes trasplantados de riñón del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(4):219-225.
 - 19 Brito-García A, Gutiérrez GF, Trujillo AY, Peña FN, Barberia TD, et al. Anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(3): 275-281
 - 20 Arrazola GA, Martínez JC. Histocompatibilidad en el programa donación cadáver para trasplante renal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 19-23.