



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA (NEFROLOGÍA)

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“RELACIÓN ENTRE FACTORES SENSIBILIZANTES PRETRASPLANTE RENAL,
ANTICUERPOS ANTI-HLA Y DESENLACES POSTRASPLANTE”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. CARLOS NORMAN VELÁZQUEZ GUTIÉRREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

MEDICO ADSCRITO Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE NEFROLOGÍA INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

PROFESOR TITULAR:

DR. RICARDO CORREA ROTTER

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, DF; AGOSTO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR. RICARDO CORREA ROTTER

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
Y PROFESOR TITULAR
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

TUTOR DE TESIS Y PROFESOR ADJUNTO
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. HIPÓTESIS	16
6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	17
7. PACIENTES Y MÉTODOS	18
7.1 Diseño	18
7.2 Población del estudio	18
7.3 Lugar de realización	18
7.4 Periodo de tiempo	18
7.5 Criterios de inclusión	19
7.6 Criterios de exclusión	19
7.7 Tamaño de la muestra	19
7.8 Definición operacional de variables	20
7.9 Procedimientos	21
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
9. RESULTADOS	25
10. DISCUSIÓN	42
11. CONCLUSIONES	47
12. ANEXOS	48
13. BIBLIOGRAFÍA	49

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal, es una de las estrategias terapéuticas para la sustitución de la función renal que representa una mejoría importante en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica y que cada vez se lleva a cabo más frecuentemente en nuestro país.

El avance en la investigación sobre los factores de riesgo y condiciones con impacto en los desenlaces del trasplante, han permitido mejorar la sobrevida y mantener una adecuada vigilancia del injerto renal y al mismo tiempo, la detección oportuna de las alteraciones que pudieran ocasionar deterioro en su función, incluyendo la pérdida del mismo.

Uno de los principales eventos que reducen la vida útil del injerto es el rechazo agudo, tanto mediado por anticuerpos, como mediado por células, de tal manera que resulta de suma importancia que cada centro analice los factores que pudieran aumentar o reducir el riesgo de eventos de rechazo agudo y con ello establecer estrategias para minimizar en lo posible este tipo de eventos.

Cuando se compara el impacto en la función del injerto de los diferentes tipos de eventos de rechazo agudo, es evidente que los aquellos mediados por anticuerpos o mixtos, en los que se tiene un componente humoral, reducen más importantemente la sobrevida del injerto, mientras que los celulares puros tienen menor relevancia.

Para hablar de rechazo agudo mediado por anticuerpos anti-HLA, se reconocen dos momentos importantes en relación al día del trasplante: 1) el periodo perioperatorio, donde tendrán un papel fundamental los anticuerpos

anti-HLA preformados y cuya manifestación clínica serán los rechazos hiperagudos o agudos acelerados y, 2) después de los 6 meses y por el resto de la vida útil del injerto, donde el papel más importante lo tendrán los anticuerpos anti-HLA *de novo* y cuya manifestación clínica sería la aparición de eventos de rechazo agudo y subagudo relacionados a dichos anticuerpos.

Cuando llega el momento del trasplante y un paciente tiene anticuerpos anti-HLA (preformados) detectables, es evidente que ha sido expuesto a factores sensibilizantes (células humanas de algún tipo) que estimularon su producción. Los tres principales factores sensibilizantes para la producción de Ac-HLA que hasta ahora se encuentran reconocidos son: a) embarazo; b) trasplante previo y; c) las transfusiones sanguíneas.

Este trabajo se enfoca en la identificación de los factores sensibilizantes a los que estuvieron expuestos los receptores de trasplante renal del Instituto, el impacto que estos factores tuvieron en términos de generación de anticuerpos anti-HLA (Panel de Reactividad de Anticuerpos expresado en porcentaje - %PRA-) y de qué manera influyó esta sensibilización pretrasplante en los desenlaces postrasplante como eventos de rechazo agudo, sobrevida del injerto y sobrevida del paciente.

2. MARCO TEÓRICO

Las vías de alosensibilización pretrasplante conocidas hasta la fecha son: las transfusiones múltiples, los embarazos y el trasplante de órganos y tejidos¹.

2.1 Transfusiones y la formación de anticuerpos anti-HLA

Desde 1970 se identificó el poder inmunogénico de las transfusiones para la producción de anticuerpos anti HLA y se estableció entonces como un factor de mal pronóstico en la evolución de los pacientes candidatos a trasplante renal².

No obstante, algunas observaciones no sistemáticas mostraron que aquellos pacientes que recibían de 2 a 6 concentrados eritrocitarios pretrasplante presentaban mejoría en la sobrevida del injerto hasta un 20 – 30%, principalmente en los trasplantes de donador fallecido. Por lo tanto, muchos centros especializados en trasplantes utilizaron indiscriminadamente la transfusión de sangre³.

Sin embargo, lo que no se reportaba era que muchos pacientes que recibieron transfusiones jamás pudieron trasplantarse al haber sido sensibilizados, es decir, las transfusiones pretrasplante seleccionaron a la población más tolerante y por ello al compararlos con controles históricos, aparentaba mejor sobrevida del injerto².

En los años ochenta el beneficio de las transfusiones pre-trasplante fue cada vez menos evidente y la sobrevida del injerto y del paciente se vieron más apegadas a una mejor selección de las parejas por medio de los análisis

de HLA y a un mejor esquema inmunosupresor con la reciente introducción de la ciclosporina A⁴.

En un estudio multicéntrico con 423 pacientes receptores de injerto de donador fallecido divididos en dos grupos, uno de 205 que recibieron tres paquetes globulares y otro de 218 que no recibieron transfusiones. La sobrevida del injerto fue mucho mayor en el grupo que recibió transfusiones a un año ($P=0.02$) y a cinco años ($P=0.03$)⁵. A pesar de este estudio, a inicios de los 90's, la práctica habitual de transfusión pre-trasplante fue eliminada al no ser reproducible la evidencia de dicha mejoría en sobrevida del injerto mediante uso de transfusiones. Adicionalmente, el descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana y su relación con transfusiones, las infecciones relacionadas con virus de hepatitis B y C así como la introducción de factores recombinantes humanos eritropoyéticos (rHuEpo), acabaron por sepultar estas iniciativas^{6,8}.

El uso de rHuEpo disminuyó inicialmente la necesidad de transfusiones hasta en un 34%, por otra parte, redujo el tiempo de espera para recibir un injerto de donador fallecido por disminución en la sensibilización hasta en un 50%. De tal manera, el uso de transfusiones para 1991 había disminuido hasta un 49% y para el 2008 llegó al 15%⁷. En 2007, aproximadamente 30% de los pacientes en protocolo de trasplante renal había recibido al menos un paquete globular y mucho más en aquellos con alta sensibilización ($PRA > 80\%$)⁹.

Los estudios realizados en las últimas dos décadas han demostrado que el riesgo de sensibilización con las transfusiones oscila entre el 2 y el 21%, explicada parcialmente esta variabilidad por la introducción de metodologías

para reducir la transfusión de leucocitos mediante mejores filtros en la preparación de los concentrados eritrocitarios. A pesar de lo anterior, no se ha demostrado que la leucorreducción ni otro método en la preparación de los paquetes globulares disminuyan dichos porcentajes, aunque sigue siendo una práctica común^{5,10}.

En 2011, después del análisis del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS), se determinó que la posibilidad de incrementar el PRA >80% representaba un riesgo relativo de 2.38 para pacientes que habían recibido transfusiones versus los que nunca las habían recibido, relacionado también con un periodo de espera para donación de riñón mayor de tres años¹¹.

2.2 Embarazos y anticuerpos anti-HLA

La generación de anticuerpos durante el embarazo, resulta de la respuesta inmune desarrollada y dirigida frente a un número limitado de antígenos reconocidos como extraños (aquellos heredados del padre al feto) y que por tanto, son de afinidad y especificidad limitada pero que pueden persistir durante un largo periodo de tiempo. Se ha descrito que los Ac-HLA se producen en aproximadamente un 25% de las mujeres embarazadas¹². Por lo tanto, el incremento en el número de gestaciones incrementa la producción de anticuerpos y la latencia de los mismos^{13,15}. La dotación genética paterna que lleva un feto le convierte en un semialoinjerto para la madre receptora. Existe evidencia que indica que los aloantígenos fetales son reconocidos por el sistema inmune materno, sin embargo este reconocimiento suele inducir una tolerancia en los linfocitos T y B maternos específicos. A pesar de esta

tolerancia inmune, también se ha observado que en situaciones donde el embarazo no llega a término suele generarse de manera subyacente un mecanismo inmunológico con incremento en la actividad inflamatoria e invariablemente con activación del complemento e infiltración linfocitaria^{14,15}.

Se ha demostrado que los hombres tienen menor riesgo de sensibilización después de las transfusiones que las mujeres y que las mujeres multíparas tienen mucho mayor riesgo que las nulíparas, por lo que en algún momento se consideró que el género, de manera independiente a los embarazos, podría tener importancia como un factor potencial de sensibilización, sin embargo esta teoría ha quedado descartada^{16,17}.

2.3 Alosensibilización por trasplantes previos

La vida media de un trasplante de donador fallecido es de aproximadamente 10.5 años. De esta manera, gran parte de estos pacientes eventualmente regresaran a diálisis requiriendo la opción de un segundo trasplante^{18,19}. De hecho, la falla o pérdida del injerto es ahora la quinta causa de inicio de diálisis en países industrializados. Se ha demostrado que este grupo de pacientes tiene una mayor morbilidad que pacientes con diálisis pero sin antecedente de trasplante, por lo que la mejor opción terapéutica para estos pacientes es un segundo trasplante. La posibilidad actual de lograr el retrasplante es de uno en cinco, en gran parte debido precisamente a los anticuerpos anti-HLA preformados²⁰⁻²².

Trébern-Launay K. y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó a 3103 pacientes con segundo trasplante y con

seguimiento durante 14 años. Ellos demostraron que estos pacientes tenían mayor cantidad de Ac-HLA preformados y por ende, niveles mayores de %PRA a pesar de haber contado con un adecuado esquema inmunosupresor durante el primer trasplante²³.

2.4 Impacto de los anticuerpos anti-HLA preformados

La presencia de anticuerpos anti-HLA (Ac-HLA) preformados, están asociados con mayor tiempo de espera en las listas para trasplante de donador fallecido, el incremento en el número de rechazos agudos y en la reducción de la sobrevida del injerto²⁴.

La fuerza y especificidades de los Ac-HLA de pacientes sensibilizados permiten tener una estimación del porcentaje de donadores con quienes tendrán una prueba cruzada incompatible. Desde esta perspectiva se introdujo el llamado panel de reactividad de anticuerpos estimado en porcentaje (%PRA). Aquellos candidatos con un porcentaje >20 tienen menor posibilidad de encontrar donadores compatibles y va empeorando al incrementar el %PRA. El tiempo de espera para recibir un trasplante renal de donador fallecido en un paciente con PRA 0% se estima en 2 años, con PRA 1-19% será de 2.9 años y PRA 20-79% de 4.3 años²⁵⁻²⁷. El estudio de Trébern-Launay K. y colaboradores, referido previamente, también mostró que los pacientes con mayores niveles de %PRA tuvieron una mayor frecuencia de episodios de rechazo agudo²³.

En diferentes estudios, la sobrevida del segundo injerto se ha correlacionado directamente con los porcentajes del PRA, resultando que

aquellos con un porcentaje >30 tienen una mayor pérdida del injerto por evento de rechazo agudo en el primer año del trasplante, además que se ha sugerido que en pacientes cuyo primer trasplante tuvo una supervivencia menor de un año, el pronóstico de un segundo injerto también suele ser adverso^{28,29}.

2.5 Papel del Laboratorio de Trasplantes

El avance tecnológico en pruebas de laboratorio de trasplantes ha favorecido la detección de los anticuerpos antes descritos y con ello hace posible estratificar el riesgo inmunológico del paciente, que se traduce clínicamente en riesgo de eventos de rechazo agudo temprano, de tal manera que la selección óptima de los candidatos a trasplante ha logrado reducir importantemente los eventos de rechazo hiperagudo y agudo acelerados²⁹. Por supuesto, hay una contribución importante del avance en los inmunosupresores que ha venido surgiendo, incluyendo las terapias de inducción³⁰.

Uno de los métodos tradicionales para detección de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra el donador es la prueba cruzada. Inicialmente la prueba cruzada se realizaba con cultivo mixto de linfocitos, sin embargo después de los años 80 se realizó únicamente con linfocitos B y T separados por fibras de nylon. En los años 90 se adoptó la técnica de microlinfotoxicidad del NIH, por lo que la prueba cruzada se hacía simultáneamente de tres formas, con linfocitos totales, con linfocitos B y T separados por perlas magnéticas (u otro método) y usando ditiotreitól (DDT) para inactivar los autoanticuerpos IgM en la prueba cruzada²⁷.

Recientemente se añadió la prueba cruzada por citometría de flujo para receptores de trasplante renal altamente sensibilizados o con anticuerpos anti HLA donador-específico³⁰.

Actualmente es de uso estándar en los laboratorios de inmunología del trasplante la tipificación de los antígenos HLA con métodos basados en DNA, lo que nos da mayor especificidad, lo que aunado a la incorporación de la detección de Ac-HLA por Luminex, ha hecho posible identificar los anticuerpos que si están dirigidos contra el injerto. La técnica Luminex tiene tres tipos de reactivos, el más general solo da un resultado positivo o negativo, el segundo emula a lo que encontramos en los reactivos para %PRA basados en un *pool* de linfocitos (6 antígenos HLA por perla) y finalmente el *single antigen*, donde cada perla contiene solo un tipo de antígeno, lo cual es altamente específico^{31,32}.

El método Luminex con *single antigen*, también se ha utilizado como una herramienta diagnóstica y para monitorizar niveles de Ac-HLA, después del tratamiento para rechazo agudo mediado por anticuerpos³².

En años recientes, se ha sugerido que la pre-existencia de Ac-HLA donador específico (identificado por ensayo *single antigen*) al momento del trasplante se asocian con una mayor incidencia de eventos de rechazo mediados por anticuerpos y una menor sobrevida del injerto³³.

2.6 Inmunosupresión en trasplantes

El tratamiento inmunosupresor es piedra angular en el mantenimiento del injerto renal. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador

Zubiran (INNSZ) se practicó el primer trasplante en 1967, empleándose un esquema de inmunosupresión con base en un fármaco antiproliferativo como la azatioprina (AZA) en conjunto con prednisona (PDN). En 1983 se introdujo el uso de ciclosporina A (CsA) dentro del esquema de inmunosupresión, convirtiéndose paulatinamente en el fármaco más utilizado, pero siempre en conjunto con los dos previamente mencionados. En 1998 se introdujo un nuevo inhibidor de calcineurina, tacrolimus (Fk), con reemplazo rápido de la CsA y desde 2009 hasta la fecha, constituye uno de los fármacos en el esquema de inicio en el pos-trasplante inmediato. Otros inmunosupresores que se han ido incorporando en la última década son: el micofenolato de mofetilo (MMF/1999), los inhibidores de mTOR como sirolimus (2001), everolimus y belatacept (2006). Así mismo la terapia de inducción se modificó desde 1999 con la introducción de anticuerpos monoclonales como daclizumab y basiliximab, actualmente el más utilizado es éste último. Otra alternativa de inducción ha sido el uso de anticuerpos policlonales como timoglobulina, la cual se utiliza desde el 2008 en el INNSZ. En el periodo de 1987 a 1999 la triple terapia (CsA + AZA + PDN) se convirtió en el tratamiento estándar, excepto para pacientes con HLA idéntico que continuaban recibiendo exclusivamente (AZA + PDN)³⁴.

Entre 1999 y 2002, la terapia de inducción con terapia cuádruple de diferentes combinaciones se usó solamente para algunos pacientes, después se estandarizó para todos los trasplantados, excepto los pacientes con HLA idénticos o en algunos casos especiales. El tratamiento estándar anti rechazo actualmente incluye el uso de esteroides (metilprednisolona), esquemas con timoglobulina para rechazos de componente celular resistentes a esteroides o

de clasificación Banff 1B o mayores y un esquema mucho más amplio para aquellos mediados por anticuerpos (humorales) con combinación de anticuerpos monoclonales anti CD20 (rituximab), inmunoglobulina hiperinmune intravenosa, extracción de anticuerpos mediante plasmaféresis e inhibidores reversibles de proteasomas (bortezomib)³³⁻³⁵.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

No hay duda de que la presencia de anticuerpos anti-HLA preformados en un candidato a trasplante renal reducirá sus posibilidades de encontrar a un donador compatible, además de incrementar el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos y posiblemente una menor sobrevida del injerto.

En los últimos años, se han mejorado los métodos de separación de los componentes celulares en los bancos de sangre, por lo que en teoría, se ha reducido la carga de antígenos con potencial de sensibilizar a otro individuo.

Así mismo, la incorporación de nuevas herramientas del laboratorio han permitido realizar una mejor selección de los candidatos a trasplante renal, de tal manera que a pesar de tener anticuerpos preformados, esta selección permite que tengan una mejor evolución y pronóstico postrasplante.

Por lo anterior, se convierte en una necesidad que cada centro hospitalario conozca la tasa de exposición a factores sensibilizantes con la finalidad de reforzar la calidad de sus laboratorios y al mismo tiempo incorporar la nueva tecnología. Por otro lado, en la época actual se debe analizar el impacto de los anticuerpos preformados en los diferentes desenlaces postrasplante en virtud de que contamos con una mejor inmunosupresión y mejores herramientas de laboratorio, que pudieran reducir el efecto negativo de los altos niveles de %PRA.

3. JUSTIFICACIÓN

La presencia de episodios de rechazo agudo en receptores de trasplante renal es una de de las principales situaciones que pueden condicionar la pérdida de la función del injerto. El analizar la relación entre los factores sensibilizantes que pueden favorecer su presencia y así mismo, confirmar la relación causa-efecto con resultado en estos eventos, constituirá una herramienta importante para implementar estrategias que limiten o antecedan su presencia.

Esto podrá traducirse en una mejor calidad de vida del paciente, mantenimiento de una actividad cotidiana normal, disminución en la necesidad de hospitalizaciones e incapacidad física y un menor costo tanto para el paciente como para las instituciones.

4. HIPOTESIS

Existe una asociación directa entre transfusiones, embarazos, trasplantes previos y los niveles de %PRA.

Los pacientes con niveles de %PRA mayores o iguales a 50%, tendrán mayores desenlaces adversos: mayores tasas de rechazo, menor sobrevida del injerto y menor sobrevida del paciente.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a) Generales

- Demostrar la relación entre los factores sensibilizantes pretrasplante y la presencia de anticuerpos anti-HLA expresado en %PRA en receptores de trasplante renal.
- Evaluar el impacto del %PRA pretrasplante en el desarrollo de diferentes desenlaces postrasplante.

b) Específicos

- Identificar la relación entre transfusiones pretrasplante y la presencia de anticuerpos anti-HLA (%PRA) en receptores de trasplante renal.
- Conocer el efecto de los embarazos pretrasplante y sobre los niveles de anticuerpos anti-HLA (%PRA) en receptores de trasplante renal.
- Demostrar la influencia de trasplantes previos sobre la presencia de anticuerpos anti-HLA (%PRA) en receptores de trasplante renal.
- Analizar el impacto del %PRA pretrasplante en el desarrollo de episodios de rechazo agudo.
- Demostrar el impacto del %PRA pretrasplante en la sobrevida del injerto renal.
- Evaluar el impacto del %PRA pretrasplante en la sobrevida del paciente.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 Diseño

Estudio comparativo dentro de una cohorte retrospectiva.

7.2 Población del estudio

Todos los pacientes que recibieron un trasplante renal entre el mes de enero de 2004 a diciembre de 2012.

7.3 Grupos de estudio

Para fines del análisis, la población se dividió según el nivel de %PRA en 4 grupos:

- 1) PRA = 0%
- 2) PRA = 1 – 19%
- 3) PRA = 20 – 49%
- 4) PRA \geq 50%.

7.4 Lugar de realización

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7.5 Periodo de tiempo

Se incluyó a los receptores cuyo trasplante renal se realizó entre el mes de enero de 2004 y diciembre de 2012.

El seguimiento postrasplante se analizó hasta el mes de junio de 2013.

7.6 Criterios de inclusión

- Todos los sujetos cuyo trasplante se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Ambos sexos
- Cualquier edad

7.7 Criterios de exclusión

- Pacientes que no contaban con determinación de %PRA pretrasplante.
- Pacientes trasplantados fuera del Instituto.

7.8 Tamaño de la muestra

De los 376 pacientes trasplantados en el periodo de estudio, se incluyeron a 360 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

La causa de eliminación de 16 pacientes fue porque no contaban con %PRA pretrasplante en ningún momento de su evaluación.

7.9 Definición operacional de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Edad receptor	Edad del (la) paciente al momento del trasplante	Continua	Años
Género del Receptor	Sexo del paciente que recibió el injerto renal	Nominal	Dicotómico Masculino o Femenino
Género del Donador	Sexo del paciente que donó el injerto renal	Nominal	Dicotómico Masculino o Femenino
Fecha de trasplante	Fecha de realización del trasplante renal	Nominal	Fecha
Retrasplante	Presencia de un trasplante de cualquier órgano previo al trasplante renal	Nominal	Dicotómica Presente o Ausente
Tipo de donador	Características del donador al momento del trasplante	Nominal	Dicotómica Vivo o Fallecido
Haplotipos	Número de haplotipos que comparten el receptor con el donador	Cuantitativa	Continua
Etiología de enfermedad renal	Tipo de enfermedad que originó la enfermedad renal crónica	Nominal	Nombre de la enfermedad
Rechazo	Diagnóstico de rechazo agudo por medio de biopsia renal	Nominal	Dicotómica Presente o Ausente
Grupo ABO	Tipo de sangre respecto a los grupos A, AB, B y O	Nominal	A, AB, B, O

Tipo de Inducción	Terapia de Inducción utilizada al momento del trasplante	Nominal	Basiliximab Daclizumab Timoglobulina Ninguna
Terapia de Mantenimiento	Esquema inmunosupresor en el periodo postrasplante	Nominal	Nombre de la combinación de fármacos
Embarazos	Antecedente de una o más gestaciones pretrasplante	Nominal	Dicotómica Presente o Ausente
Transfusiones	Antecedente de transfusión de hemoderivados previos al trasplante	Nominal	Dicotómica Presente o Ausente
ADE	Identificación de anticuerpos donador específico en el periodo pretrasplante	Nominal	Dicotómica Presente o Ausente
%PRA Clase I	Determinación en porcentaje del panel de anticuerpos reactivos de Clase I	Cuantitativa	Continua
%PRA Clase II	Determinación en porcentaje del panel de anticuerpos reactivos de Clase II	Cuantitativa	Continua

7.10 Procedimientos

El estudio involucra a un total de 360 pacientes. Los datos obtenidos, se recabaron retrospectivamente con los expedientes clínicos, sistema electrónico institucional con información de los pacientes (SIPAM / INNSZNet / LABSIS) y reportes escritos de los resultados de inmunología en el laboratorio de trasplantes, de todos los pacientes receptores de injerto renal y sus donadores entre el año 2004 y 2012.

En hojas de recolección de datos diseñadas ex profeso, se registraron las siguientes variables numéricas: edad del receptor y donador, valor del porcentaje de PRA por clase I y clase II, presencia y número de haplotipos compartidos y última creatinina sérica en mg/dL y como variables categóricas: factores de alosensibilización contra antígenos HLA como antecedente de transfusiones, embarazos y trasplantes previos al trasplante; sexo y grupo ABO de donador y receptor, tipo de donador (vivo ó fallecido), terapia de inducción y esquema inmunosupresor de mantenimiento, antecedente de rechazos (tanto humoral como celular), causa de la enfermedad renal, muerte del receptor y presencia de anticuerpos donador específico.

La selección de pacientes, procedimientos quirúrgicos y cuidados en el seguimiento de los receptores se ha realizado de acuerdo al protocolo institucional establecido por el Comité de Trasplantes. Los exámenes de inmunología pre-trasplante tanto de donadores vivos como fallecidos se realizaron en el laboratorio de trasplantes con previa aprobación del comité.

Durante el seguimiento se realizaron determinaciones de muestras en sangre y orina en el laboratorio central del Instituto, por lo que se logró identificar alteraciones de manera oportuna.

El diagnóstico de rechazo agudo se obtuvo por medio de biopsia del injerto realizada por el Departamento de Trasplante y el análisis histopatológico por una especialista en nefropatología. Al mismo tiempo se corroboró con la presencia en inmunofluorescencia de C4d y anticuerpos donador específico.

Como parte de la evaluación funcional del injerto se consideró la última determinación de creatinina sérica en mg/dL y en caso de que los últimos exámenes permitiera inferir que había perdido la función en meses previos, se consideró la determinación de creatinina sérica de alrededor de 4 mg/dL, se realizó estimación de la tasa de filtración glomerular por el método MDRD (de sus siglas en inglés *Modification of Diet in Renal Disease*)

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la captura en base de datos y el análisis de los mismos, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Se utilizó estadística descriptiva. La información de las variables categóricas se muestra en frecuencia y proporciones. Para las variables numéricas continuas, los datos fueron analizados mediante la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov con base a lo cual se clasificaron en aquellas con distribución normal y anormal. Las variables numéricas continuas con distribución normal se muestran en media \pm desviación estándar (DE); aquellas con distribución anormal se muestran en mediana y límites mínimo y máximo.

Para comparación las variables categóricas entre grupos según los niveles de %PRA, se utilizó Chi² de Pearson. Cuando queríamos mostrar la tendencia o asociación progresiva con %PRA, se utilizó Chi² de tendencia. Para comparar variables numéricas continuas para los diferentes valores de %PRA, se utilizó ANOVA de 1 vía, con prueba post-hoc de Bonferroni.

Para el análisis de sobrevida del injerto y del paciente, utilizamos curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$

8. RESULTADOS

9.1 Características generales de los receptores de trasplante renal

En el periodo de enero del 2004 a diciembre del 2012 se realizaron 376 trasplantes renales. De los 360 incluidos para el estudio, la edad promedio al momento del trasplante fue de 34.2 ± 12.3 años, siendo 199 receptores (55.2%) del género masculino. La tabla 1 muestra la información general tanto de los receptores como de los donadores, información de los factores sensibilizantes y otras variables antes comentadas.

Esquema de inmunosupresión

Con respecto al esquema inmunosupresor de mantenimiento y de acuerdo a la introducción de los nuevos fármacos, la mayoría de los pacientes recibieron un triple esquema basado en tacrolimus (Fk), micofenolato de mofetilo (MMF) y prednisona (PDN), (320; 85.1%). Los otros dos esquemas más comúnmente utilizados fueron tacrolimus, azatioprina (AZA), prednisona (21; 5.6%), y tacrolimus, everolimus (EVE), prednisona (11; 2.9%). Para el análisis se consideró a toda la población con y sin determinación de %PRA.

El resto de los pacientes recibieron otras combinaciones de fármacos inmunosupresores como ciclosporina (CsA), belatacept (BEL) y rapamicina (RAP). Los detalles de los grupos y los esquemas se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características generales de la población incluida.

Variable	Total N = 360 (100%)
Grupo de Edad del receptor	
< 21	41 (11.3)
21-40	213 (59.1)
41-60	95 (26.3)
>60	11 (3)
Receptor masculino	199 (55.2)
Donador masculino	177 (49.1)
Primer trasplante	339 (94.1)
Retrasplante	21 (5.9)
Tipo de donador	
Donador vivo	265 (73.6)
Donador fallecido	95 (26.3)
Haplotipos compartidos	
0	183 (50.8)
1	143 (39.7)
2	34 (9.4)
Etiología de enfermedad renal	
Desconocida	179 (49.7)
Diabetes	41 (11.3)
Otras	39 (10.8)
Lupus	36 (10)
Glomerulonefritis	26 (7.2)
Rechazo	20 (5.5)
ERPA	19 (5.2)
Grupo ABO	
O	255 (70.8)
A	76 (21.1)
B	26 (7.2)
AB	3 (0.8)
Inducción	
Daclizumab	151 (41.9)
Basiliximab	115 (31.9)
Timoglobulina	57 (15.8)
Sin inducción	37 (10.2)
Embarazos pretrasplante	80 (22.2)
Transfusiones pretrasplante	206 (57.2)
Rechazos	89 (24.7)
ADE	
Negativo	152 (42.2)
Positivo	21 (5.9)
Perdidos	187 (51.9)
PRA Clase I	
0	246 (68.3)
1-19	68 (18.8)
20-49	26 (7.3)
>50	20 (5.5)
PRA Clase II	0
0	282 (78.3)
1-19	44 (12.2)
20-49	18 (5)
>50	16 (4.4)

ADE: Anticuerpo donador específico; PRA: Panel de reactividad de anticuerpos.

Tabla 2. Esquemas inmunosupresores de mantenimiento.

	Frecuencia	%
Fk – MMF – PDN	320	85.1
Fk – AZA – PDN	21	5.6
Fk – EVE – PDN	11	2.9
CsA – AZA – PDN	9	2.4
BEL – MMF – PDN	8	2.1
CsA – MMF – PDN	6	1.6
RAP – MMF – PDN	1	0.3
Total	376	100

AZA:Azatioprina; BEL:Belatacept; CsA:Ciclosporina;
EVE: Everolimus; Fk:Tacrolimus; MMF:Micofenolato de mofetilo;
PDN:Prednisona; RAP:Rapamicina

Anticuerpos donador específico

Se realizó una revisión de la presencia o no de anticuerpos donador específico. De los 360 pacientes, 187 (51.9%) no contaron con información sobre la determinación de anticuerpos donador específico, 152 (42.2%) fueron negativos para el estudio de éstos anticuerpos y 21 (5.9%) de los pacientes fueron positivos para anticuerpos donador específico.

Tabla 3. Determinación de anticuerpos donador específico en la población analizada.

	Frecuencia	%
Negativo	152	42.2
Positivo	21	5.9
Sin análisis	187	51.9
Total	360	100

Cabe señalar que si bien es importante conocer el estatus inmunológico detallado de los receptores en relación a su donador, ésta prueba no es mandatoria en todos los casos y de hecho en un porcentaje pudiera no ser necesaria en virtud del bajo riesgo de presencia de estos anticuerpos. Por lo anterior, en muchos pacientes no se contó con ésta información y entre las

diferentes razones para esto fueron: falta de solicitud por parte del equipo médico por no ser requeridos o necesarios, falta de recursos económicos para la realización del estudio y en unos otros por falta de seguimiento (ausentismo).

Grupos por porcentaje de PRA y clases

La evaluación de los pacientes se realizó con base en el porcentaje pretrasplante del PRA y a su vez separados tanto por clase I y por clase II. Para cada grupo se dividieron en subgrupos de acuerdo al porcentaje antes mencionado en PRA = 0%, PRA = 1 – 19%, PRA =20 – 49% y PRA ≥ 50%. El número de pacientes evaluados con PRA fue de 360 de un total de 376, debido a que de 16 registros en el periodo analizado no se identificó en ninguna de las bases de información el registro del PRA. Las principales razones para dicha ausencia se pueden explicar por la posible compatibilidad de 2 HLA, determinación por parte del comité como estudio no indispensable dada la baja probabilidad de eventos inmunológicos por falta de factores sensibilizantes, tipo de donador vivo relacionado y prueba cruzada negativa. En el cuadro 2 se esquematiza el número total de pacientes con %PRA y su distribución en número total y porcentajes por subgrupos.

Tabla 4. Población con análisis de %PRA por clase I y clase II y distribución en subgrupos con porcentaje de 0%, de 1 a 19%, 20 a 40% y ≥ 50%.

CLASE I	Frecuencia	%
PRA = 0	246	65.4
PRA = 1 - 19	68	18.1
PRA = 20-49	26	6.9
PRA ≥ 50	20	5.3
Total	360	100

CLASE II	Frecuencia	%
PRA = 0	282	78.3
PRA = 1 - 19	44	12.2
PRA = 20-49	18	5.0
PRA ≥ 50	16	4.4
Total	360	100

9.2 Factores Sensibilizantes

Relación entre embarazos y porcentaje de PRA clase I y II

De las 172 mujeres receptoras en el periodo de estudio, exclusivamente 161 tuvieron una determinación del %PRA para ambas clases. De este grupo, de 161 mujeres, 80 (49.7%) cursaron con uno o más embarazos y 89 de ellas no tuvieron ni embarazos ni abortos (50.3%).

Tabla 5. Análisis de la presencia o no de embarazos en la población femenina estudiada

	Frecuencia	%
No	81	50.3
Si	80	49.7
Total	161	100

Con respecto al %PRA clase I, se demostró un incremento en el panel en aquellas mujeres que habían tenido al menos un embarazo previo al trasplante, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$). Por otra parte, no hubo diferencia significativa entre mujeres que tuvieron embarazos y aquellas que no los tuvieron para el %PRA clase II ($p=0.55$).

Tabla 6. Relación entre el antecedente de embarazos y la determinación de %PRA por clases.

Grupos por % de PRA Clase I				
Embarazos	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
No	55 (34.1)	15 (9.3)	8 (4.9)	3 (1.8)
Si	47 (29.1)	10 (6.2)	10 (6.2)	13 (8.0)
Total	102 (63.4)	25 (15.6)	18 (11.1)	16 (9.9)

Grupos por % de PRA Clase II				
Embarazo	0	1-19	20-49	≥50
No	65 (40.3)	6 (3.7)	5 (3.1)	5 (3.1)
Si	59 (36.6)	10 (6.3)	6 (3.7)	5 (3.1)
Total	124 (77)	16 (10)	11 (6.8)	10 (6.2)

Relación entre transfusiones y porcentaje de PRA clase I y II

Se analizó el número de pacientes con antecedente de transfusiones sanguíneas previo al trasplante renal (una ó más). De los 360 pacientes en el periodo evaluado, 206 recibieron transfusiones (57,2%) y sólo 154 no las recibieron (42.8%). No se identificó una tendencia en cuanto al número de transfusiones con respecto al año de realizado el trasplante o por el tipo de donador.

Tabla 7. Evaluación de los pacientes con antecedente de transfusiones en el periodo pretrasplante.

	Frecuencia	%
No	154	42.8
Si	206	57.2
Total	360	99.5

Se evaluó en los 360 pacientes con resultado de %PRA por cada clase, la posible relación con el antecedente de exposición o no a transfusiones (una o más).

El antecedente de haber recibido transfusiones tiene una relación estadísticamente significativa con incremento en el porcentaje de PRA tanto para clase I ($p < 0.001$) como para los de clase II ($p = 0.002$). No se contó con información sobre transfusión de otros hemoderivados sanguíneos, unidad médica de administración, calidad de los hemoderivados (leucorreducción, radiación o algún otro método) ni otros datos con respecto a los concentrados eritrocitarios.

Tabla 8. Relación entre el antecedente de transfusiones previas al trasplante y determinación del %PRA por clases.

Grupos por % de PRA Clase I					
Transfusiones	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)	p
No	123 (34.1)	23 (6.3)	4 (1.1)	4 (1.1)	0.002
Si	124 (34.4)	44 (12.2)	22 (6.1)	16 (4.4)	0.001
Total	247 (68.6)	67 (18.6)	26 (7.2)	20 (5.5)	< 0.001

Grupos por % de PRA Clase II					
Transfusiones	0 (%)	1-19 (%)	20-49	≥50	p
No	130 (36.1)	19 (5.2)	2 (0.5)	3 (0.8)	0.001
Si	152 (42.2)	25 (6.9)	16 (4.4)	13 (3.6)	0.05
Total	282 (78.3)	44 (12.2)	18 (5)	16 (4.4)	0.002

Relación entre trasplantes previos y porcentaje de PRA clase I y II

De los 360 pacientes receptores de trasplante renal, sólo 21 de ellos (5.8%) habían recibido un trasplante previo (segundo trasplante), de los cuales 11

(2.9%) correspondieron a trasplante renal de donador vivo relacionado y 10 (2.7%) de donador fallecido.

Tabla 9. Pacientes con antecedente de trasplante de cualquier órgano en el periodo pretrasplante.

	Frecuencia	%
No	339	94.2
Si	21	5.8
Total	360	100

Tanto en el análisis para anticuerpos de clase I como clase II, se demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para los pacientes con antecedente de trasplante y relación con un mayor impacto en el %PRA.

Tabla 10. Relación entre el antecedente de trasplante previo y determinación del %PRA por clases.

Grupos por % de PRA Clase I				
Trasplante previo	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
No	238 (66.1)	64 (17.7)	22 (6.1)	15 (4.1)
Si	8 (2.2)	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.3)
Total	246 (68.3)	68 (18.8)	26 (7.2)	20 (5.5)

Grupos por % de PRA Clase II				
Trasplante previo	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
No	214 (59.4)	77 (21.3)	27 (7.5)	21 (5.8)
Si	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.3)	8 (2.2)
Total	218 (60.5)	81 (22.5)	32 (8.8)	29 (8)

Relación entre número de haplotipos compartidos y porcentaje de PRA clase I y II

También se realizó un análisis con respecto a la presencia y número de HLA compartidos con el donador y el %PRA clase I y II. De los 360 pacientes únicamente 34 (9.4%) compartían los dos HLA con su donador, 143 (39.7%) compartían un HLA y la mayoría de los pacientes 183 (50.8%) no compartían HLA.

Con respecto a la determinación de %PRA para clase I y clase II, no se identificó diferencia estadísticamente significativa dependiendo el número de HLA compartidos ($p=0.6$ y $p=0.09$ respectivamente) en el total de la población.

Tabla 11. Evaluación de la presencia y número de HLA compartidos por el receptor en etapa pretrasplante.

	Frecuencia	%
0	183	50.8
1	143	39.7
2	34	9.4
Total	360	100

Tabla 12. Relación establecida los haplotipos compartidos entre receptor - donador y determinación del %PRA por clases.

Grupos por % de PRA Clase I				
Haplotipos	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
0	125 (34.7)	33 (9.1)	15 (4.1)	10 (2.7)
1	100 (27.7)	28 (7.7)	9 (2.5)	6 (1.6)
2	21 (5.8)	7 (1.9)	2 (0.5)	4 (1.1)
Total	246 (68.3)	68 (18.8)	26 (7.2)	20 (5.5)

Grupos por % de PRA Clase II				
Haplotipos	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
0	138 (38.3)	23 (6.3)	11 (3)	11 (3)
1	116 (32.2)	17 (4.7)	6 (1.6)	4 (1.1)
2	28 (7.7)	4 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
Total	282 (78.3)	44 (12.2)	18 (5)	16 (4.4)

Relación entre el tipo de donador y porcentaje de PRA clase I y II

De acuerdo al tipo de donador, de los 360 pacientes analizados en el periodo, 265 correspondieron a donadores vivos (73.6%, tanto relacionados como no relacionados) y 100 a donadores fallecidos (26.3%).

Tabla 13. Evaluación del tipo de donador (vivo ó fallecido) en la población estudiada.

	Frecuencia	%
Vivo	265	73.6
Fallecido	95	26.3
Total	360	100

Para los 360 pacientes con determinación de %PRA para ambas clases, no se identificó diferencia estadísticamente significativa para un incremento del %PRA clase I de acuerdo al tipo de donador ($p=0.5$), sin embargo sí lo fue para el %PRA clase II ($p=0.04$).

Tabla 14. Relación entre el tipo de donador renal y la determinación del %PRA por clases.

Grupos por % de PRA Clase I				
Tipo de donador	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
Vivo	183 (50.8)	51 (14.1)	17 (4.7)	14 (3.8)
Fallecido	63 (17.5)	17 (4.7)	9 (2.5)	6 (1.6)
Total	282 (78.3)	44 (12.2)	18 (5)	16 (4.4)

Grupos por % de PRA Clase II				
Tipo de donador	0 (%)	1-19 (%)	20-49 (%)	≥50 (%)
Vivo	218 (60.5)	28 (7.7)	12 (3.3)	7 (1.9)
Fallecido	64 (17.7)	16 (4.4)	6 (1.6)	9 (2.5)
Total	282 (78.3)	44 (12.2)	18 (5)	16 (4.4)

9.3 Episodios de rechazo agudo

En el periodo de ocho años, se identificaron 89 pacientes con algún episodio de rechazo agudo demostrado por biopsia (24.7%), del resto de los pacientes (271; 75.2%), durante su seguimiento han ameritado al menos una biopsia renal percutánea ya sea de control al año del trasplante o por alguna indicación como deterioro de la función renal ó evidencia de proteinuria.

Tabla 15. Casos con evidencia morfológica de rechazos agudos durante el periodo analizado.

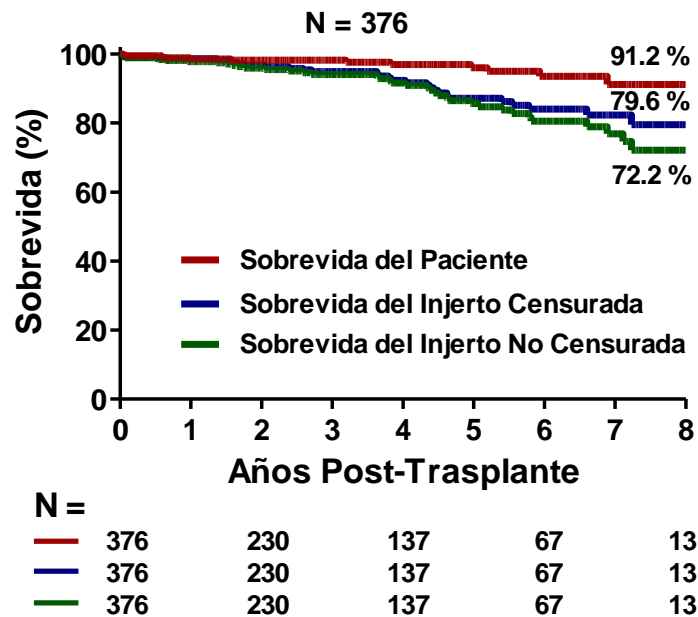
	Frecuencia	%
No	271	75.3
Si	89	24.7
Total	360	100

9.4 Sobrevida del Paciente e Injerto

Se analizó la sobrevida del injerto renal por medio de curvas de Kaplan Meier como se puede observar en la gráfica 1, donde se muestra la sobrevida

global del paciente receptor de trasplante renal en el INNSZ de enero de 2004 a diciembre de 2012, así como la sobrevida global del injerto, tanto censurada para muerte con injerto funcional como para todas las causas de pérdida del injerto.

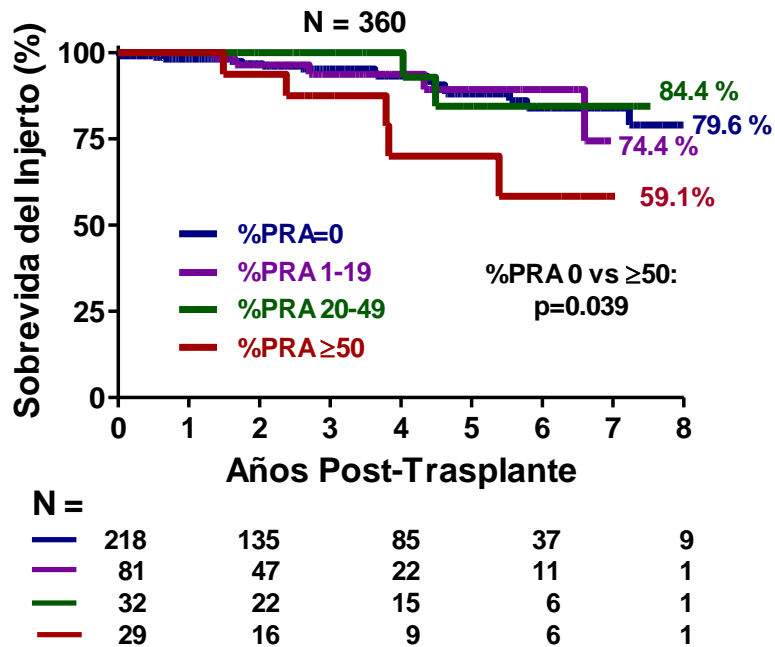
La sobrevida del paciente para los ocho años de análisis fue de 91.2%; la sobrevida del injerto censurada y no censurada para los ocho años fue de 79.6% y 72.2% respectivamente.



Gráfica 1. Sobrevida global por el método de Kaplan-Meier. Las curvas muestran la sobrevida del paciente y sobrevida del injerto tanto censurada para muerte con injerto funcional como para todas las causas de pérdida del injerto (no censurada). En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo para cada punto del tiempo.

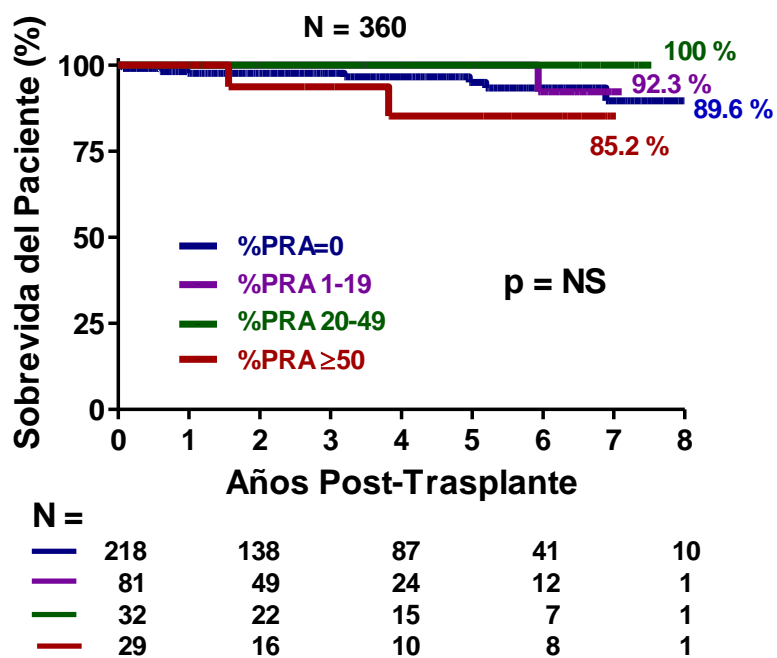
Cuando se analizó la sobrevida del injerto de acuerdo al %PRA de acuerdo al valor más alto de las dos clases (I y II; gráfica 2), se dividió en grupos menores de 50% (0, 1-19 y 20-49) con una sobrevida de 79.6%, 74.4% y 84.4% respectivamente. Se identificó una diferencia estadísticamente

significativa entre aquellos del grupo de %PRA= 0% versus los del grupo con un %PRA \geq 50% (59.1%, $p=0.03$).



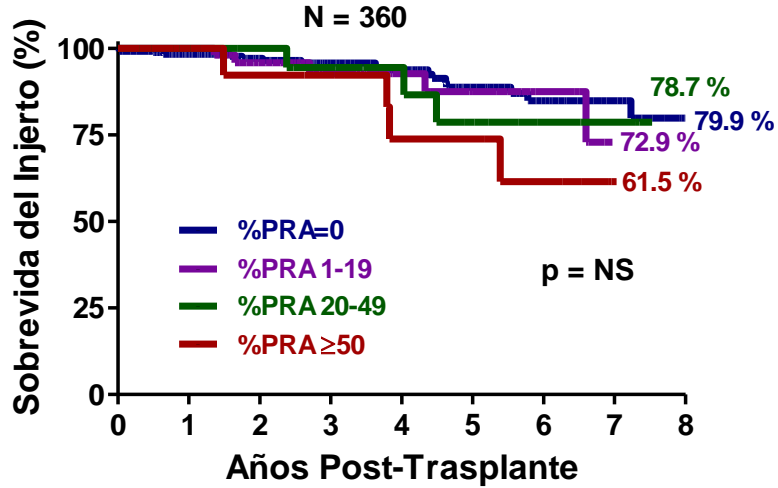
Gráfica 2. Sobrevida del injerto según PRA %. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y \geq 50%. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

Con respecto a la supervivencia del paciente dependiendo del %PRA con el valor más alto para ambas clases (gráfica 3), de la misma manera se dividieron en grupos de 0%, 1-19%, 20-49% y \geq 50%. La supervivencia para cada grupo fue de 89.6%, 92.3%, 100% y 85.2% respectivamente, sin lograr demostrar diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).



Gráfica 3. Sobrevida del paciente según %PRA. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y $\geq 50\%$. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

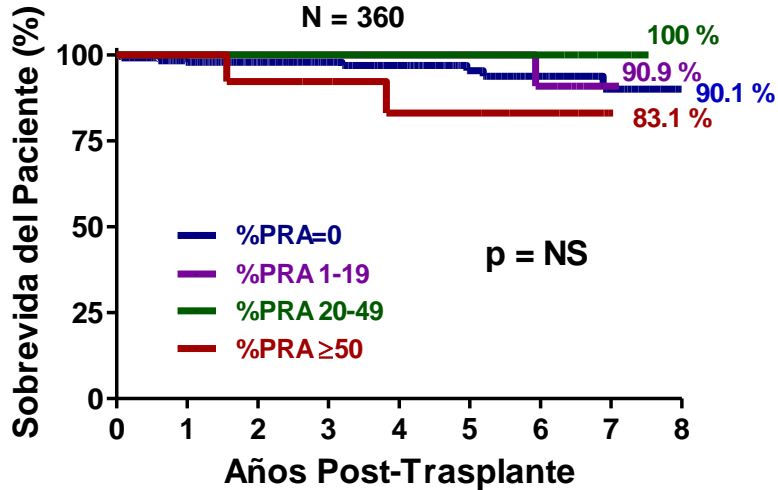
También se llevó a cabo el análisis de la medición del %PRA según clase I y II para evaluar la sobrevida tanto para el paciente como para el injerto en ambos grupos. De igual forma se dividieron los grupos respecto al porcentaje y resultó que la sobrevida del injerto para un %PRA clase I (gráfica 4) en los grupos de 0%, 1-19%, 20-49% y $\geq 50\%$ fue del 79.9%, 72.9%, 78.7% y 61.5%, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.05$) para los ocho años de análisis. La evaluación de la sobrevida del paciente para %PRA clase I (gráfica 5) arrojó resultados estadísticamente similares con porcentajes para cada grupo de 90.1%, 90.9%, 100% y 83.1% respectivamente ($p \geq 0.05$). El análisis del %PRA clase II proporcionó características completamente diferentes con respecto al de clase I.



N =

—	246	149	90	38	9
—	68	39	19	10	1
—	26	19	13	6	1
—	20	13	9	6	1

Gráfica 4. Sobrevida del injerto según PRA % Clase I. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y ≥50%. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

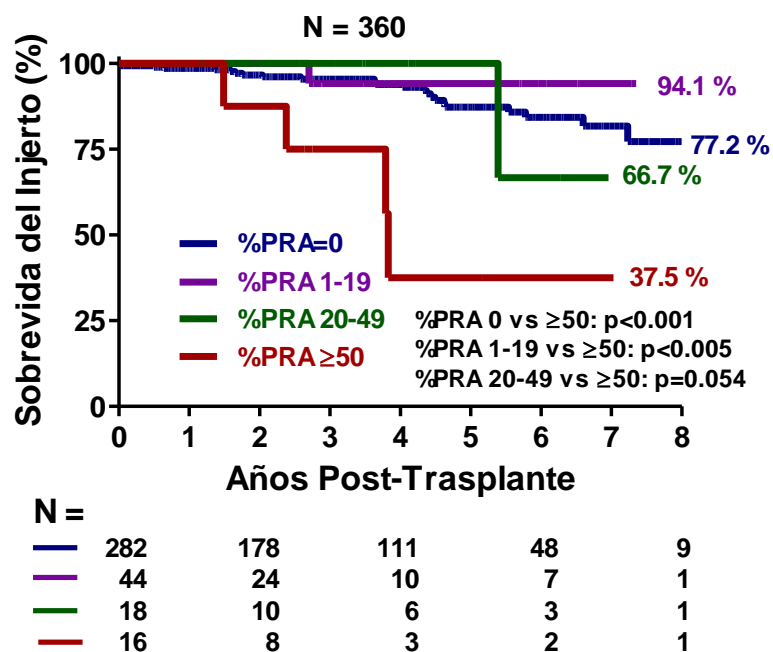


N =

—	246	152	92	41	10
—	68	41	21	11	1
—	26	19	14	8	1
—	20	13	9	7	1

Gráfica 5. Sobrevida del paciente según PRA % Clase I. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y ≥50%. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

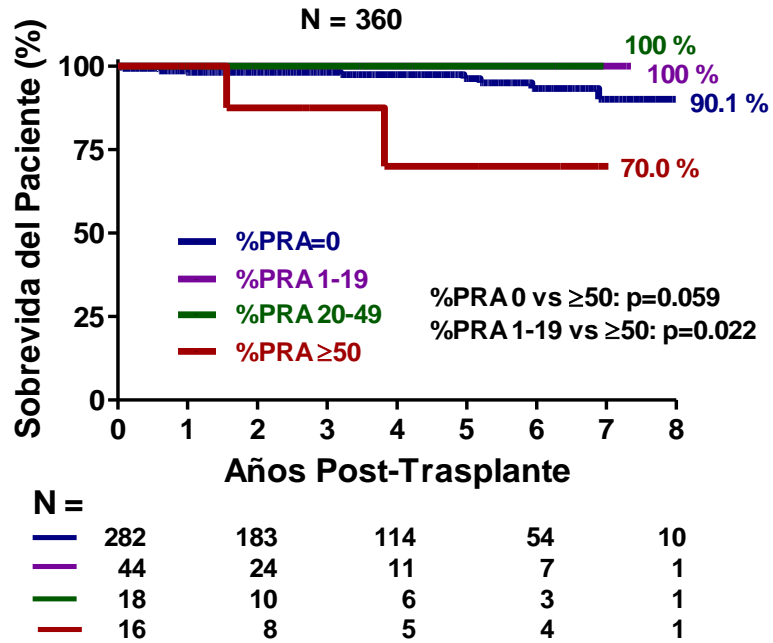
La sobrevida del injerto de acuerdo a los grupos de %PRA clase II (gráfica 6) fue de 77.2% para el grupo de 0%, 94.1% para el de 1-19%, 66.7% en el de 20-49% y 37.5% para el de $\geq 50\%$, con diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con menor porcentaje comparado con el de mayor %PRA (0% vs $\geq 50\%$; $p < 0.001$ y 1-19% vs $\geq 50\%$ $p < 0.05$) y sin diferencia entre 20-49% vs $\geq 50\%$.



Gráfica 6. Sobrevida del injerto según % PRA Clase II. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y $\geq 50\%$. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

Con respecto al análisis de sobrevida del paciente de acuerdo al %PRA clase II (gráfica 7), el grupo con un panel de 0% mostró una sobrevida de 90.1%, mientras que para los grupos de 1-19% y 20-49% fue del 100% y finalmente para aquellos con PRA $\geq 50\%$ fue de 70%. Se encontró diferencia

estadísticamente significativa exclusivamente entre el grupo de 1-19% vs $\geq 50\%$ ($p=0.02$).



Gráfica 7. Sobrevida del paciente según PRA % Clase II. Los grupos se dividen según los porcentajes de PRA en 0%, 1-19%, 20-49% y $\geq 50\%$. En la parte inferior se muestra el número de sujetos en riesgo al momento de la medición.

9. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se presentan los datos y la experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en cuanto a los aspectos inmunológicos y de sensibilización en pacientes sometidos a trasplante renal durante ocho años (enero 2004 a diciembre 2012). El programa del Instituto es uno de los programas de trasplante renal más importantes de México, no sólo por lo que representa dentro de sus actividades en el ámbito clínico, sino también por su papel relevante en la formación de recursos humanos e investigación.

A partir de un mejor entendimiento del sistema inmunológico y la experiencia con los trasplantes previos, se han efectuado a lo largo del tiempo numerosos cambios que han mejorado significativamente la sobrevida del injerto renal. La sobrevida del injerto aquí presentada es comparable a los resultados que se han mostrado en bases de datos con un número muy alto de pacientes como es UNOS³⁶ y CTS (*Collaborative Transplant Study*)³⁷.

En México, existe un número limitado de programas de trasplante renal consolidados y que mantengan un número constante de trasplantes por año. Incluso en esos centros, la disponibilidad para determinar %PRA, realizar citometría de flujo, tipificación por DNA y otras herramientas del laboratorio de trasplantes es baja. Basta decir que hay centros donde no se realizan pruebas cruzadas previo al trasplante³⁸.

Como una necesidad permanente y continua de nuestro programa de trasplante renal, se decidió analizar los factores identificados como sensibilizantes. En nuestro centro, la sobrevida del paciente es mayor del 90% a los 8 años, lo cual habla de una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes receptores renales.

De acuerdo con el análisis de sobrevida del injerto, es claro que pacientes con un mayor porcentaje en el PRA Clase II tienen menor sobrevida del injerto y aunque la sobrevida del paciente no se modifica, resulta importante realizar esta determinación pretrasplante para contar con un pronóstico más certero acerca de la evolución del futuro injerto. Aunque el análisis del %PRA clase I no resultó con diferencia significativa, es evidente la tendencia a una menor sobrevida del injerto.

La importancia de realizar un análisis con las diferentes clases del %PRA, fue clara cuando se demostró una menor sobrevida para los pacientes que tienen incremento en el %PRA clase II en comparación con los de clase I, lo que demuestra que se debe otorgar una mayor importancia cuando el porcentaje mayor se encuentra en la clase II del PRA. Este mayor incremento de riesgo para el desarrollo de eventos de rechazo agudo con elevación del %PRA clase II ha sido igualmente demostrado por otros grupos³⁹⁻⁴¹. Lo anterior, hasta el momento no se había corroborado en población mexicana.

Del total de la población, la ausencia en la determinación del %PRA fue de un 4.2% (16 pacientes), más de la mitad (11; 2.9%) correspondieron a pacientes trasplantados en el año 2004, lo cual refleja que dentro de la

selección y preparación del receptor renal con el paso de los años se realiza una evaluación mas completa.

El análisis realizado con respecto al embarazo previo, demostró diferencia significativa con respecto a la clase I del %PRA, sin embargo, una limitación en este análisis fue el no contar con el número de gestaciones previas al trasplante, lo cual también aportaría información acerca de la relación entre el número de gestación y la probabilidad de generar mayor número de Ac-HLA y por ende más riesgo de eventos de rechazo agudo postrasplante.

Otro de los factores sensibilizantes analizados fue la exposición a transfusiones previas al trasplante y tal como se expone en la literatura mundial, en nuestra población también representó un factor importante de alosensibilización con reflejo en incremento del %PRA, lo cual permite que durante el seguimiento y vigilancia del paciente con enfermedad renal crónica, se limite el uso de concentrados eritrocitarios u otros hemoderivados con el apoyo de otras opciones terapéuticas como los agentes eritropoyéticos y el hierro parenteral.

La situación en nuestro país es totalmente distinta a la evaluada en las diferentes series de la literatura universal, particularmente de Estados Unidos y Europa, debido a los escasos recursos económicos de la población y a la falta de acceso a los servicios de salud para el uso de fármacos como rHuEpo, información acerca de planeación familiar y métodos anticonceptivos así como un seguimiento adecuado para evitar desapego al tratamiento inmunosupresor. Además de que la falta de conocimiento sobre el riesgo inmunogénico de las

transfusiones y su concomitante uso indiscriminado origina incremento en los riesgos de sensibilización en los pacientes pretrasplante renal.

El antecedente de un trasplante renal previo, indiscutiblemente representa un factor de alosensibilización muy importante con incremento en ambas clases del %PRA. Resulta que cada vez es mayor la necesidad de ofrecer ésta opción de tratamiento a los pacientes con pérdida del injerto a una corta edad y por ende, situación que se vive frecuentemente en las áreas de preconsulta de trasplantes de nuestro centro, así pues, la selección para el segundo trasplante debe ser mucho más estricta y detallada con respecto al estatus inmunológico por el alto riesgo de presentar eventos de rechazo agudo.

Queda claro, que el trasplante renal entre personas con mayor histocompatibilidad (2 HLA), es la mejor manera de llevar a cabo dicho tratamiento en el sentido de disminuir la posibilidad de alosensibilización.

Cuando analizamos otro tipo de variables, con respecto al tipo de donador renal (vivo ó fallecido), únicamente se identificó un incremento significativo en la clase II del %PRA, lo cual apoya a los primeros resultados con respecto al mayor peso en esta clase cuando se realiza la selección de los pacientes.

En nuestro centro se identificó un número bajo de eventos de rechazo agudo, lo cual va en relación con el apego a las recomendaciones del protocolo hasta la fecha instituido para la selección, seguimiento y vigilancia de los receptores renales.

Un factor indispensable que ha favorecido la baja frecuencia de rechazos es el mantenimiento de una efectiva inmunosupresión con base en un triple

esquema y con los fármacos que comúnmente se utilizan en los centros de trasplantes a nivel mundial.

Al mismo tiempo, se ha convertido en una práctica cada vez más común, la realización de biopsias renales percutáneas, lo cual también ha permitido llevar a cabo una mejor monitorización de los cambios morfológicos renales e implementar medidas terapéuticas pertinentes y oportunas.

Además de la recomendación en la realización del %PRA con los ensayos de *single antigen* dentro de la selección de los pacientes, es importante la evaluación de los receptores con la determinación de anticuerpos donador específico ante la sospecha de eventos inmunológicos que comprometan la función del injerto y quizá, como parte de una monitorización eventual a la par de las biopsias renales, de modo que se tengan más y mejores herramientas que anticipen situaciones adversas en la evolución del paciente trasplantado.

El año de realización del trasplante tiene influencia sobre los desenlaces debido al establecimiento de mejores esquemas de inmunosupresión como inducción y mantenimiento, así como la mayor disposición de alternativas tanto diagnósticas como terapéuticas en general.

Entre otras variables analizadas, no se demostró alguna diferencia significativa entre la causa de la enfermedad renal y el incremento en el %PRA de ambas clases.

11. CONCLUSIONES

Existe una relación entre los principales factores de sensibilización pretrasplante (embarazo, transfusiones y retrasplante) con el incremento en la determinación del %PRA. Por lo tanto, es imprescindible el análisis y evaluación de manera individualizada en el momento de realizar la selección del receptor y donador renal.

Definitivamente, hay una asociación con respecto a una disminución tanto en la sobrevida del injerto como en la sobrevida del paciente conforme se identifican incrementos en las determinaciones de %PRA tanto para clase I como para clase II, con particular importancia para éste último.

Se ha logrado un impacto en los desenlaces postrasplante gracias a una mejor selección de los receptores de trasplante renal por medio del implemento de novedosos análisis inmunológicos pretrasplante, identificación y modificación de factores de riesgo y uso de mejores inmunosupresores.

Todos los centros de trasplante deberán incorporar en la medida de lo posible este tipo de tecnologías para determinar el %PRA pretrasplante ante el claro impacto que tiene en los desenlaces postrasplante y su capacidad para estratificar riesgo inmunológico.

12. ANEXOS



Formato para la recolección de los datos en los expedientes.

PROYECTO: RELACION ENTRE LOS FACTORES SENSIBILIZANTES PRETRASPLANTE RENAL, ANTICUERPOS ANTI HLA Y LOS DESENLACES POSTRASPLANTE

DATOS DEL RECEPTOR:

Nombre: _____ Registro: _____

Edad: _____ Genero: M F Causa de ERC: _____

Núm. trasplante: _____ Transfusiones: SI NO Embarazo: SI NO

DATOS DEL TRASPLANTE:

Fecha trasplante: _____ Trasplante previo: _____

HLA CLASE I: _____ HLA CLASE II: _____

HLA: 0 1 2 %PRA Pre I/II _____ / _____ PRA mas alto: _____

Donador: VR VNR DC Grupo ABO: Donador: _____

Edad Donador: _____ Género Donador: M F

INMUNOSUPRESIÓN

Inducción Daclizumab () Basiliximab () Timoglobulina () Ninguno ()

Mantenimiento: _____

DESENLACES:

Rechazo agudos: SI NO Regreso a diálisis : SI NO

Muerte: SI NO Fecha muerte: _____

Fecha último seguimiento: _____ Ultima creatinina: _____ mg/dL

Fecha última creatinina: _____

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, et al. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies and detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation* 2009; 87(11): 1681-1688.
2. Obrador GT, Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 852-860.
3. Chapman JR, Ting A, Fisher M. Failure of platelet transfusion to improve human renal allograft survival. *Transplantation* 1986; 41: 468-473.
4. Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation* 1985; 40: 240-243.
5. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 1997; 63; 964-967.
6. Tongio MM, Falkenrodt A, Mitsuishi Y, et al. Natural HLA antibodies. *Tissue Antigens* 1985; 26: 271.
7. Regidor DL, Kopple JD, Koversdy CP, Kalantar-Zadeh K. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-1191.
8. Vella JP, O'Neill D, Atkins N. Sensitization to HLA before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2027-2032.
9. U.S. Renal Data System: USRDS 2010. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States,

Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010.

10. Reed A, Pirsch J, Armbrust MJ. Multivariate analysis of donor-specific versus random transfusion protocols in haploidentical living-related transplants. *Transplantation* 1991; 51: 382-384.
11. U.S. Renal Data System: USRDS 2011. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.
12. Balasch, J., Ercilla, O., Vanreel, J. A. Effects of HLA antibodies on pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 444-446.
13. Hackmon R, Hallak M, Krup M, Weitzman D. HLA-G antigen and parturition: maternal serum, fetal serum and amniotic fluid levels during pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(5): 404-409.
14. Smith MC, Ward MK. Sex and the pregnant kidney: Does renal allograft gender influence gestational renal adaptation in renal transplant recipients?. *Transplant Proc* 2004; 36: 2639-2642.
15. Patel RN., Quack KC, Hill JA. Expression of membrane-bound HLA-G at the maternal-fetal interface is not associated with pregnancy maintenance among patients with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2003; 9(9): 551-7.
16. Parrilla P, Ramírez P, Ríos A. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Ed. Arán, España 2008.

17. Collins ZV, Arnold PF, Peetoom F, et al. A naturally occurring monospecific anti-HL-A8 isoantibody. *Tissue Antigens* 1973; 3: 358.
18. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, 341:1725.
19. Mao Q, Terasaki P, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7: 864–871.
20. Billen EV, Christiaans MH, Doxiadis II, Voorter CE, Van den Berg-Loonen EM. HLA-DP antibodies before and after renal transplantation. *Tissue Antigens* 2010; 75: 278-285.
21. Morris GP, Phelan DL, Jendrisak MD, Mohanakumar T. Virtual crossmatch by identification of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies by solid-phase immunoassay: a 30-month analysis in living donor kidney transplantation. *Hum Immunol* 2010; 71: 268-273.
22. Doshi M, Garg N, Reese P. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation* 2011; 91: 666.
23. Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M. Poor long term outcome in second kidney transplantation: A delayed event. *PLoS ONE* 2012; 7(10).
24. Johnson O, Rose C. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 705-710.
25. OPTN/SRTR Data as of May 1, 2008: http://www.ustransplant.org/annual_Reports/current/ki.htm.

26. European Federation for Immunogenetics. Standards for histocompatibility testing. <http://www.ansi.org>.
27. Tait BD, Süsal C. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95 (1): 19-47.
28. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Org Transpl* 2009; 14: 392-397.
29. Morales BL, Terasaki PI, et al. "Natural" Human Leukocyte Antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation* 2008, 86 (8).
30. Chapman JR, Taylor C, Ting A, Morris PJ. Hyperacute rejection of a renal allograft in the presence of anti-HLA-Cw5. antibody. *Transplantation* 1986; 42(1): 91-93.
31. Proust B, Kennel A, Ladrière M, Kessler M, Perrier P. Unexpected anti-HLA-DR and -DQ alloantibodies after nephrectomy of an HLADR and -DQ identical first renal transplant. *Transpl Immunol* 2009; 21: 166-8.
32. Süsal C, Morath C. Role and Value of Luminex[®]-Detected HLA antibodies before and after kidney transplantation. 2013; 40(3): 190-195.
33. Grenzi PC, de Marco R, Silva RZ. Antibodies against denatured HLA class II molecules detected in Luminex-single antigen assay. *Hum Immunol*. 2013; (13): 199-207.
34. Marino VL, Sánchez UR, Morales LE. Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México. 2011; 63 (1): 6-13.

- 35.** Leyva S, Marino VL, Alberú J, Morales LE. Bortezomib for acute humoral rejection treatment at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán in Mexico City: an update (Chapter 35). In: Cecka JM, Laboratory, Los Angeles, C.A. 2011.
- 36.** Kaneku HK, Terasaki PI. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS renal transplant registry. In: Terasaki PI, Clinical Transplants 2006, Terasaki Foundation Laboratory. Los Angeles C.A. 2007.
- 37.** <http://www.ctstrasplant.org/public/graphics/smple.shtml>.
- 38.** Morales LE, Alberú J. Four decades of the kidney transplantation program at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán in Mexico City. In Cecka JM, Terasaki PI, Clinical Transplants 2009, Terasaki Foundation Laboratory, Los Angeles, C.A. 2010.
- 39.** Müller-Steinhardt M, Fricke L, Kirchner H, Hoyer J, Klüter H. Monitoring of anti-HLA class I and II antibodies by flow cytometry in patients after first cadaveric kidney transplantation. Clin Transplant. 2000; 14(1): 85-89.
- 40.** Pollinger HS, Stegall MD, Gloor JM. Kidney transplantation in patients with antibodies against donor HLA class II. Am J Transplant. 2007 Apr; 7(4): 857-863.
- 41.** Ntokou IS, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. Transpl Int. 2011; 24(11): 1084-1089.