



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE GLOMERULOPATIA C3 EN EL
SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

NEFROLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

Dra. Mirelba Quispe Singa

TUTOR:

Dra. Irma Esther Del Moral Espinosa



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

COMPATIBILIDAD DE HLA CON SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. Edgar David Ciprés Casillas

Tutores:

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

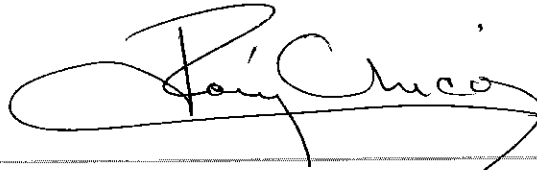
Dr. José Antonio Orozco Morales



Ciudad de México, 2022.

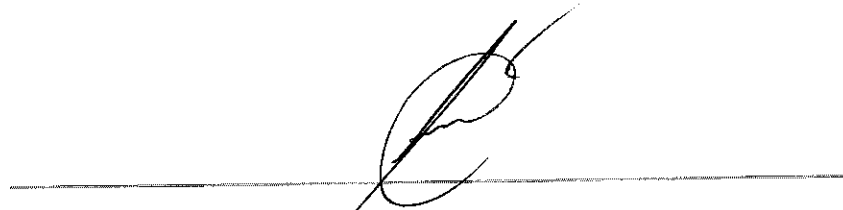


HOJA DE FIRMAS



Dra. Rebeca Gómezchico Velasco

Médico Adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica Dr. Gustavo Gordillo
Paniagua del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. José Antonio Orozco Morales

Médico en C, del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de enseñanza y desarrollo académico del Hospital Infantil de México
Federico Gómez

1.- DEDICATORIA

Quiero agradecer en primer lugar a mi abuela (+) Socorro Martínez por apoyarme en vida como una segunda madre, el apoyo incondicional tanto moral, económico, influyendo en mi educación ayudándome a cumplir este objetivo que un día lo prometí.

Quiero agradecer a dios por permitirme encontrarme sano tanto física como psicológicamente y darme la oportunidad de poder cumplir mis sueños y metas.

A mis padres quienes han sido mi más grande ejemplo a seguir, además de siempre apoyarme económicamente, moralmente en todos mis proyectos y darme los ánimos en mis tropiezos para poder seguir adelante hasta lograr cumplir mi meta.

A mis hermanos quienes han influido en mi desarrollo como personas, además de ser una motivación extra de poder cumplir mis sueños, con esa competencia sana de ser los mejores.

Por último, quiero agradecer a mis grandes maestros quienes me brindaron sus enseñanzas de conocimientos, así como la exigencia de ser médico y persona cada día, me exigieron hasta explotar lo mejor de mi persona.

2.- INDICE

1.- DEDICATORIA.....	1
2.- INDICE	2
3.- RESUMEN.....	3
4.- ABREVIATURAS.....	6
5.- MARCO TEORICO	7
5.1 INTRODUCCIÓN	7
6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
7.- JUSTIFICACIÓN.....	33
8.- HIPÓTESIS	34
9.- OBJETIVO GENERAL.....	34
10.- MÉTODOLÓGÍA OPERACIONAL.....	35
11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
12.- VARIABLES	38
11.- RECURSOS HUMANOS.....	39
14.- FINANCIAMIENTO.....	40
15.- CONSIDERACIONES ETICAS	40
16.- RESULTADOS.....	41
17.- DISCUSIÓN.....	42
18.- CONCLUSIÓN.....	43
19.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44

3.- RESUMEN

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC), es un problema de salud pública importante en todo el mundo. La incidencia y prevalencia de ERC en pediatría es mayor en el sexo masculino que el femenino debido a la mayor frecuencia de anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) en hombres. Las principales causas de ERC en niños están representadas por CAKUT, síndrome nefrótico resistente a los esteroides, glomerulonefritis crónica y ciliopatías renales que se representan en aproximadamente 49.1%, 10.4%, 8.1%, y 5.3% de casos.

OBJETIVO

Determinar la asociación de la compatibilidad de HLA, con el riesgo de rechazo, así como con sobrevida del injerto en pacientes pediátricos pos trasplantados renales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del período 2016-2020.

MATERIAL Y METODOS

Los datos de obtuvieron, con la observación directa de expedientes, estudio retrospectivo, en todos los pacientes con trasplante renal del Hospital Infantil de México, que cuentan previamente con prueba HLA, y además quienes se documentó rechazo del injerto por biopsia renal, así como recabándose datos como clasificación histológica del rechazo.

Se realizó medida de tendencia central, de datos demográficos, entre ellas frecuencia sexo más frecuente de trasplante renal, como tipo de trasplante más frecuente entre donador vivo relacionado y donador cadavérico.

Se descargaron los datos recolectados en una base de datos, para posteriormente realizar tablas y gráficos en programas como Microsoft Word y Microsoft Excel . Para así poder determinar el resultado de la asociación de compatibilidad de HLA pre trasplante con sobrevida del injerto medido por rechazos.

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal donde se analizan 128 pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, los cuales fueron trasplantados de injerto renal en el período de 2016-2020; por lo cual se analizaron datos de un lapso de 1 año posterior al trasplante renal. De los 128 pacientes, solo 65 paciente contaban con prueba antígeno leucocitario humano (HLA) pre trasplante, por lo cual se excluyeron del estudio 63 de ellos; teniendo dentro de este grupo 17 pacientes presentaron rechazo del injerto renal.

La población en estudio, su media de edad es de 12.4 años, con desviación estándar +/- 4.4, moda de 15 y mediana de 14 años (Tabla 1); el género tuvo predominio en sexo masculino 61.5% (n=40) vs sexo femenino 38.5% (n=25). (Tabla 2).

Del total de trasplantes realizados, correspondieron un total de 50.8% (n=33) pertenecieron a donación vivo relacionado, siendo de donador cadavérico 49.2% (n=32). En cuanto al grupo sanguíneo con mayor frecuencia trasplantados fue O Rh + 63.1% (n=41), seguido de A Rh + 20% (n=13), B Rh+ 12.3% (n= 8), O Rh – 1.5% (n=1).

Como causas de enfermedad renal crónica en los pacientes receptores de injerto renal fueron asociadas a anomalías en tracto urinario y riñón (CAKUT) 41.5% (n=27), causa indeterminada 32.3% (n=21), como causas secundarias 16.9% (n=11), glomerulopatías 9.2% (n=6). De los 65 pacientes únicamente el 12.3% (n=8) presentaron función retardada del injerto, 87.7% (n=57) no fueron función retardada del injerto.

De todos los pacientes trasplantados en los 5 años de estudio de manera general al 33.8% (n=22) se les realizó biopsia renal por disfunción del injerto, en donde se encontró rechazo en 27.6% (n=18), siendo rechazo celular 24.6% (n=16), rechazo

humoral 1.5% (n=1), rechazo mixto 1.5% (n=1), reportándose en 4 biopsias 1.5% (n=1) nefropatía crónica del injerto, 4.5% (n=3) toxicidad de calcineurínicos.

Con respecto a la sobrevida del injerto renal comparando la compatibilidad del injerto renal con una p significativa de 0.001 los pacientes que comparten más de 9 alelos tienen 100% probabilidad de no sufrir deterioro de la función renal con tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73, en cambio los pacientes con menos de 9 alelos compartidos tienen una probabilidad de 5% de comenzar con deterioro función renal, siendo hasta 80% de probabilidad a los 12 meses de seguimiento.

CONCLUSION

Este estudio cumple con el objetivo específico planteado, el cual se acepta como verdadera de la hipótesis principal, de que a mayor alelos del HLA compatibles se asocia a mayor sobrevida del injerto con una p significativa de 0.001, con menor riesgo de deterioro de la función renal y menor número de rechazos.

Sin embargo no se puede concluir de manera concreta cuales son los alelos que mayormente se asocian a rechazo del injerto y con una menor sobrevida del injerto , secundario al número de muestra limitado, sin embargo, plantea las bases para seguimiento de dicha investigación , ya que en población pediátrica no se ha documentado esta información, para así poder realizar una detección oportuna de los pacientes con mayor riesgo de rechazo del injerto previo al trasplante y poder intervenir de manera oportuna en base al tratamiento de inducción, inmunosupresión posterior al trasplante, disminuyendo con ello la mayor frecuencia de rechazo renal, así como mejorar la supervivencia del injerto.

4.- ABREVIATURAS

KDOQI: Fundación de calidad de la enfermedad renal.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

ERT: Enfermedad renal terminal

CAKUT: Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario.

ERC: Enfermedad renal crónica.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

USD: Dólares estadounidenses.

TCR: Receptores de células T.

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes.

APC: Células presentador de antígenos.

ADN: Acido desoxirribonucleico.

PRA: Panel reactividad contra anticuerpos.

CPRA: Porcentaje de reactividad contra panel calculado.

5.- MARCO TEORICO

5.1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), es un problema de salud pública importante en todo el mundo. Se ha presentado un aumento en incidencia y prevalencia en los últimos tiempos. Independientemente de la etiología, se caracteriza por pérdida gradual de la función renal, fundación de la calidad de la enfermedad renal (KDOQI) la define como la anormalidad estructural o de la función renal, con una disminución en la tasa de filtración glomerular por debajo de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ de superficie corporal. En la definición existen 2 excepciones pediátricas: los criterios de duración superior a 3 meses no se aplican a los lactantes menores de 3 meses de edad, el criterio de la tasa de filtración glomerular menor de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ no se puede utilizar en niños menores de 2 años.

La incidencia de ERC pediátrica aumentó lentamente durante la década de 1980, luego marginalmente hasta la primera década del siglo XXI. Los informes específicos sobre la epidemiología de la ERC en niños se han centrado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT), que requieren de terapia de remplazo renal. Se ha calculado que la prevalencia global de la ERC en la población general es de aproximadamente el 15%.

La incidencia y prevalencia de ERC en pediatría es mayor en el sexo masculino que el femenino debido a la mayor frecuencia de anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) en hombres. Las principales causas de ERC en niños están representadas por CAKUT, síndrome nefrótico resistente a los esteroides, glomerulonefritis crónica y ciliopatías renales que se representan en aproximadamente 49.1%, 10.4%, 8.1%, y 5.3% de casos.

Antes de 1970, las opciones terapéuticas para los pacientes con nefropatía terminal eran bastante limitadas. El trasplante renal es el tratamiento ideal para todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, en pacientes

pediátricos se ha visto mejoría en el crecimiento, desarrollo cognitivo y calidad de vida en forma muy superior a los tratamientos de sustitución renal.

Los genes de histocompatibilidad son los responsables del reconocimiento del injerto, estos genes han sido definidos como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Estos genes se encuentran localizados en el brazo corto de cromosoma 6 y codifican moléculas de superficie celular polimórficas, aloantígenos conocidos como antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Los HLA se dividen en dos tipos generales, clase I y II según su distribución celular, estructura química y función inmunológica. Los antígenos clase I (HLA-A, B, C) se encuentran en casi todas las células; está compuesta por dos cadenas polipeptídicas con una unión no covalente en la superficie de las células. Los HLA de clase II (HLA- DP, DQ, DR) tienen una distribución más restringida debido a que generalmente se expresan en células presentadoras de antígeno como los linfocitos B, macrófagos, células mesangiales renales y elementos del sistema inmune; se componen también por dos cadenas polimórficas asociadas de forma no covalente denominadas alfa y beta y desempeñan un papel principal en el inicio de la respuesta inmune a los antígenos del trasplante.

5.2 - ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como anomalías estructurales o disminución de la función renal presentes por al menos 3 meses, con repercusiones en la salud (1). Se clasifica en cinco estadios según la TFG (Figura 1) y por el grado de albuminuria (figura 1), el cual ofrece una información pronóstica, además de la estadificación. (2).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.

Al ser un trastorno de origen multifactorial y en edad adulta estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población (diabetes e hipertensión arterial sistémica), su impacto en la salud pública se refleja en la alta demanda de recursos humanitarios, económicos y de infraestructura que requiere para su tratamiento. (3).

En 2017, se reportó una prevalencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México (3). Además, está teniendo un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias; en 2014, el gasto en salud anual medio por persona para esta patología se estimó en 8,966 dólares estadounidenses (USD) en la Secretaría de Salud, y de 9,091 USD en el Instituto Mexicano del Seguro Social (4).

En México la ERC constituye un problema de salud pública, asociado con elevada morbilidad, mortalidad, con grandes costos de manejo y en consecuencia con disminución de la calidad de vida (5).

En 2019 en México se registraron 14 630 decesos a causa de insuficiencia renal siendo 75.2% por ERC (Figura 2) y constituye la décima causa de muerte a nivel nacional en adultos; siendo la nefropatía diabética la principal causa de ERC, seguida de la nefropatía hipertensiva, mientras en la edad infantil la principal causa son malformaciones del tracto urinario (6). En menores de 20 años de edad se estiman 309.5 casos por millón. En México, en 2014 se ubicó en el decimoprimer lugar de la mortalidad con 51 por millón en menores de un año, en el vigésimo lugar con 2.5 en población de uno a cuatro años, y en decimoprimer lugar con 7.9 por millón en población de cinco a 14 años. A nivel nacional, se observó 5,096 defunciones por ERC en menores de 20 años, en el período 2014. (22).

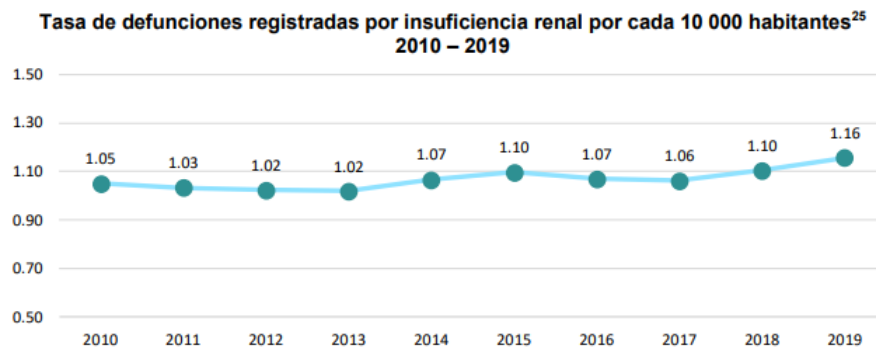


Figura 2 Tasa de defunciones en adultos (INEGI).

El trasplante renal es el mejor tratamiento para todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, en pacientes pediátricos se ha visto mejoría en el crecimiento, desarrollo cognitivo y calidad de vida en forma muy superior a los tratamientos de sustitución renal. (7)

En México, la cifra de pacientes en lista de espera, así como de trasplantes va en aumento, según datos del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), siendo el riñón el órgano con mayor lista de espera con 17,042 pacientes, realizándose un total de 905 trasplantes renales en el último año la cual disminuyó por efectos de pandemia por COVID-19, la cual se encontraba en aumento cifra máxima de 3174 trasplantes en 2017. (8) (Figura 3,4)

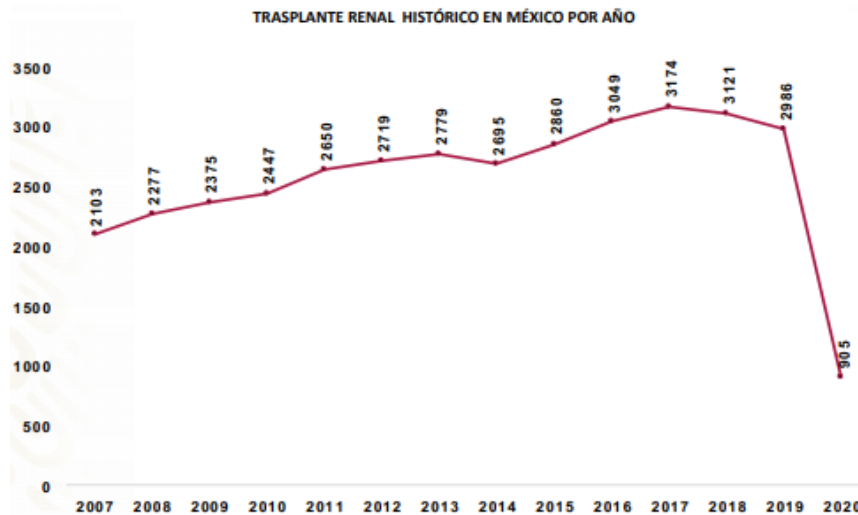


Figura 3. Número de trasplantes por año. (CENATRA)

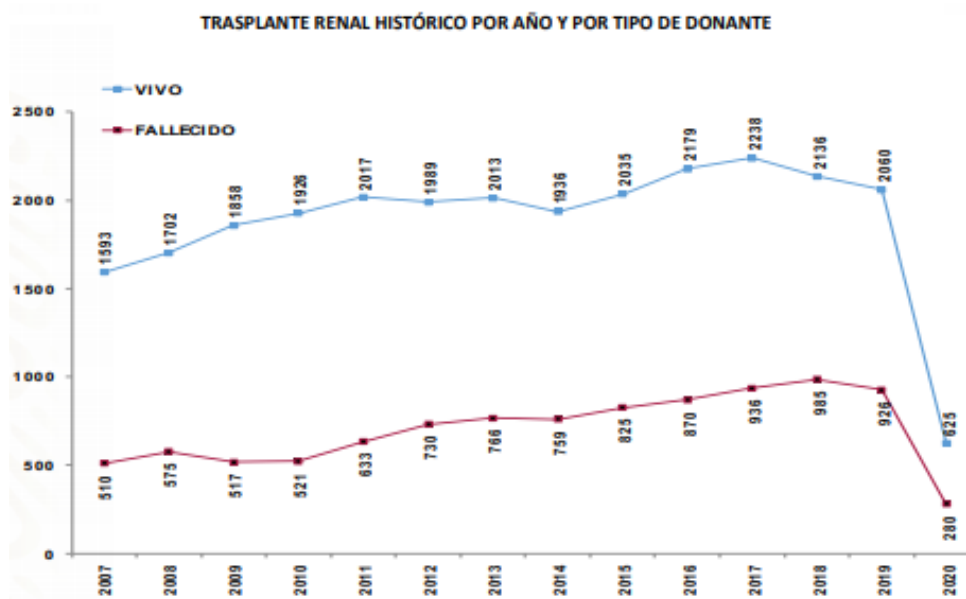


Figura 4. Comparativo de tipo donador de órgano. (CENATRA).

Los avances en los conocimientos de los mecanismos que intervienen en el alorreconocimiento y en los elementos efectores de la respuesta inmunitaria, así como de los mecanismos de inmunorregulación, han consolidado el trasplante renal. En este contexto el sistema principal de histocompatibilidad y la respuesta humoral han adquirido un peso muy importante en pronóstico del trasplante. (9). La asignación de receptor de injerto renal se basa en la concordancia de los HLA ya que ha mostrado mejorar el pronóstico del órgano injertado a corto y largo plazo. (10).

Dependiendo del origen del injerto, los trasplantes pueden ser clasificados en:

- 1) Autoinjertos: cuando se trasplantan tejidos de un individuo en sí mismo, por lo cual no existe ningún problema con la incompatibilidad, porque el injerto y el receptor son genéticamente idénticos.
- 2) Isoinjertos: el donante y el receptor son individuos distintos, pero genéticamente idénticos, como gemelos univitelinos, disminuyendo el riesgo de rechazo.
- 3) Aloinjertos: el donante y receptor son genéticamente distintos y de la misma especie. Este es el tipo de trasplante más común de células, tejidos y órganos entre humanos.
- 4) Xenoinjertos: trasplante de órganos entre individuos de distinta especie.

De forma específica, la clasificación del trasplante renal se da de acuerdo al tipo de donador renal:

- 1) Trasplante renal de donador vivo relacionado: existe un lazo de consanguinidad.
- 2) Trasplante renal de donador fallecido (cadavérico); el donador constituye un paciente con muerte cerebral.
- 3) Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado: en estos casos no existe consanguinidad, pero si un compromiso emocional como entre esposos. (12).

INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE

La inmunología del trasplante es el estudio de los mecanismos en los que se basa el rechazo del injerto. Debe sus raíces científicas al descubrimiento de los grupos sanguíneos, a principios de la década de 1900, por Karl Landsteiner en Viena. (7). Fue en 1936 que Peter Gorer descubrió el complejo mayor de histocompatibilidad murino, lo cual permitió a Medawar, en la década de los 40, sugerir la participación de éste en el rechazo a injertos. En 1958, Jean Dausset describió el complejo mayor de histocompatibilidad. (12). Sus descubrimientos básicos prepararon el camino para lograr el primer trasplante renal que tuvo éxito se realizó en 1954 en el Peter Brigham Hospital en Boston, Massachusetts, entre gemelos idénticos. (11).

ANTIGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS (HLA)

Los genes de histocompatibilidad son los responsables del reconocimiento del injerto, estos genes han sido definidos como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La incompatibilidad de los antígenos del CMH entre un donante y el receptor de un aloinjerto provoca rechazo. Los genes se encuentran localizados en el brazo corto de cromosoma 6 y codifican moléculas de superficie celular polimórficas, aloantígenos conocidos como antígenos leucocitarios humanos (HLA), ocupando un segmento de 3,500 kilobases. (11)

Los HLA se dividen en dos tipos generales, clase I y II según su distribución celular, estructura química y función inmunológica. Los antígenos clase I comprenden varios grupos, HLA-A a HLA-G pero las clásicas son HLA-A, B, C, se encuentran en casi todas las células nucleadas y de las plaquetas, pero no en los eritrocitos; está compuesta por dos cadenas polipeptídicas con una unión no covalente en la superficie de las células.

Los HLA de clase II (HLA- DP, DQ, DR) tienen una distribución más restringida debido a que generalmente se expresan en células presentadoras de antígeno

como los linfocitos B, macrófagos, células mesangiales renales y elementos del sistema inmune; se componen también por dos cadenas polimórficas asociadas de forma no covalente denominadas alfa y beta desempeñando un papel principal en el inicio de la respuesta inmune a los antígenos del trasplante. (11). Las moléculas de clase I se especializan en presentar los péptidos procesados a los linfocitos T CD8, mientras que las de clase II los presentan a los CD4. (9)

En una molécula del MHC, la zona específica sustituida que produce un cambio en la antigenicidad se llama epítipo. Las células mieloides que expresan moléculas HLA de clase II son células presentadoras de antígenos preparadas para captar y procesar antígenos para su presentación a los linfocitos T. (7). Las proteínas HLA se encuentran entre las más polimórficas de los humanos. Cualquier gen HLA determinado, existe en muchas formas diferentes o alelos en la población humana, y cada alelo codifica proteína HLA-A distinta por ejemplo HLA-A1, HLA-A2, etc.

En el último recuento, se ha identificado más de 14,000 alelos de HLA. Dado que una persona hereda dos alelos de cada gen HLA de clase I y de clase II, uno del padre y otro de la madre, y que ambos alelos se expresan como proteínas (herencia codominante), los hijos comparten el 50% de sus moléculas HLA con cada progenitor (compatibilidad de haplotipo). La principal función de HLA es presentar antígenos proteicos a linfocitos T en forma de fragmentos peptídicos unidos a ellos. (7).

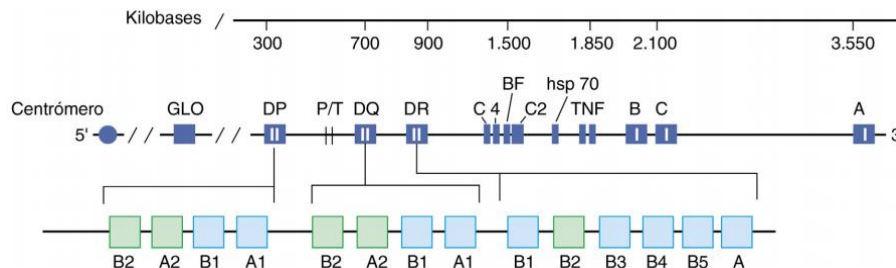


Figura 4. Mapa esquemático de la región del HLA situada en el brazo corto del cromosoma 6.8 (Brenner)

MOLÉCULAS DEL HLA: CLASE I

Las moléculas de la clase I consisten en dos cadenas polipeptídicas asociadas de forma no covalente a las superficies celulares. La cadena alfa “pesada” (44kDa) se introduce en la membrana plasmática y contiene las porciones antigénicas codificada en el brazo corto del cromosoma 6. La cadena ligera (12kDa) es una microglobulina B2, codificada por un gen situado en el cromosoma 15. Hay tres dominios de la cadena pesada de la clase I, formados en parte por enlaces disulfuro que forman las asas. (11).

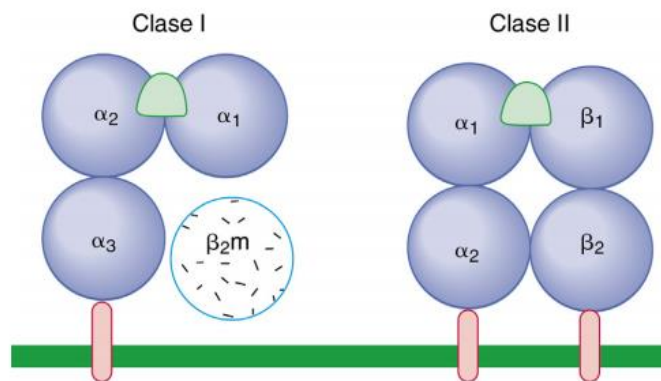


Figura 4. Moléculas de las clases I y II del HLA situadas en la membrana celular como se ven desde el lado de las moléculas. (Brenner)

Las secuencias aminoacídicas variables son los dominios primero (alfa 1) y segundo (alfa 2). Las moléculas de la clase I se expresan en casi todas las células del cuerpo, incluido el endotelio de los vasos sanguíneos. La tipificación tisular se realiza en los linfocitos de la sangre periférica, ganglio linfático o el bazo. (11).

Hay tres locus de la cadena pesada de la clase I, HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los dominios más amino-terminales de la cadena alfa (α₁ y α₂) forman el pequeño surco o hendidura donde se unen los péptidos antigénicos.

Éstos, limitados a una longitud de 8-10 aminoácidos, junto con las regiones circundantes del surco de MHC de clase I son reconocidos por los receptores de células T (TCR) en los linfocitos T CD8 que son responsables con mayor frecuencia de funciones citotóxicas, por lo que también se conocen como linfocitos T citotóxicos. (7).

Los polimorfismos sirven para definir la forma de la hendidura en las moléculas del MHC y así determinan qué péptidos se unirán y serán reconocidos por los linfocitos T. El resultado es que el TCR se une a una única topografía en la superficie del MHC formada por una combinación dada del MHC y del péptido. El TCR tiene dos cadenas, alfa y beta que forman un heterodímero. La superficie distal de la membrana del TCR ensamblado tiene seis asas variables, llamadas CDRa1, CDRa2 y CDRa3y CDRb1, CDRb2, y CDRb3, que proporcionan la especificidad de unión a las hélices alfa del MHC y al péptido antigénico unido. (11).

MOLÉCULAS DEL HLA: CLASE II

Las moléculas de la clase II constan de dos cadenas polipéptidos glucosilados insertados en la membrana, y que se asocian de forma no covalente, llamados Alfa (34KDa) y Beta (28KDa). Cada una de estas cadenas tiene dos dominios y las regiones polimórficas son sobre todo los dominios NH₂ terminales externos. La región del HLA que contiene los genes de la clase II se denomina HLA-D.

Pueden identificarse más de 2000 alelos usando las técnicas de tipificación del ADN. Aunque se conocen generalmente tres moléculas de la clase II: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, en las superficies celulares. (11).

Las estructuras centrales de hélice alfa y beta de las clases I y II son prácticamente superponibles. La principal diferencia está en los extremos de la hendidura, que en la clase II son más abiertos, lo que permite acomodar péptidos más largos.

La longitud de los péptidos de la clase II suele ser de 13-26 aminoácidos y el péptido dispuesto de forma lineal sobresale por los dos extremos de la hendidura. Los complejos HLA de clase II-péptido son reconocidos por TCR de linfocitos T CD4+, que son los linfocitos responsables con mayor frecuencia de funciones colaboradoras. Uniéndose al dominio alfa 2, la molécula CD4 refuerza la interacción entre el complejo HLA de clase II-péptido y el TCR. Siendo para CD4+ un papel esencial la orquestación de la respuesta aloinmunitaria, es particularmente favorable para la supervivencia del aloinjerto a largo plazo.

HERENCIA DEL HLA

Puesto que los cromosomas están pareados, cada persona tiene dos grupos de antígenos del HLA, uno procedente de cada progenitor. A todos los antígenos con un nexo génico de toda la región del HLA heredada de un progenitor se les denomina en conjunto haplotipo y, de acuerdo con las reglas de la herencia mendeliana simple, cualquier pareja de hermanos tiene una probabilidad de 25% de heredar los mismos dos haplotipos parentales, una probabilidad del 50% de heredar un haplotipo y una probabilidad del 25% de tener dos haplotipos completamente diferentes. (11).

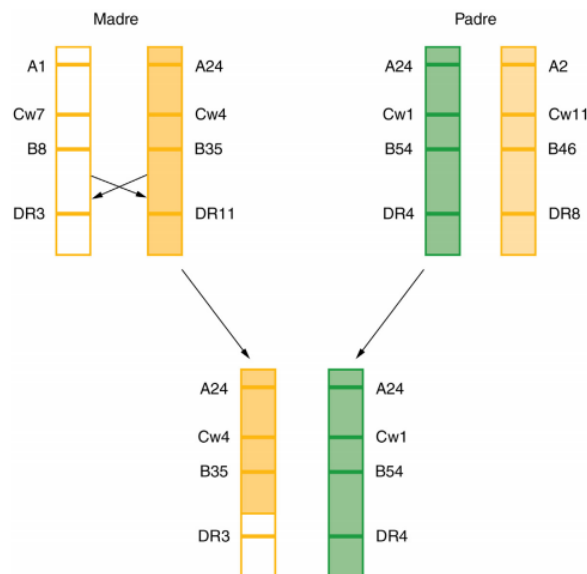


Figura 5. Herencia de los haplotipos del HLA. (Brenner)

RECONOCIMIENTO ANTIGENICO

Las células T reconocen antígenos sólo si éstos se acoplan a las moléculas del MHC sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC). Existen dos formas en que puede ocurrir la presentación de antígeno, una de ellas está destinada a la identificación de infecciones intracelulares (virus, proteínas tumorales), el cual es procesado dentro del proteosoma y posteriormente transportado al retículo endoplasmático mediante el transportador y procesador de antígenos (TAP). (15)

Las aminopeptidasas del retículo endoplásmico recortan péptidos de 8 a 10 aminoácidos para acoplarlos a las moléculas clase I del MHC antes de transferirlos a la superficie, para ser presentados a células T CD8 (16).

La segunda estrategia en la que también participan las células presentadoras de antígenos (incluyen células dendríticas, células B y macrófagos) está destinada a identificar antígenos derivados de infecciones extracelulares (bacterias).

Estas proteínas se endocitan y se procesan en los lisosomas para después ser transportadas al endosoma donde son acopladas a las moléculas clase II del MHC, posteriormente se conducen desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi formando un complejo en el que participa la cadena formando un fragmento conocido como CLIP, finalmente, la molécula HLA-DM remueve el CLIP facilitando así el acoplamiento del péptido inductor de alta afinidad, antes de la transferencia a la célula superficie para ser reconocido por el receptor de antígeno de los linfocitos T CD4. (16).

RECONOCIMIENTO ANTIGENICO EN TRASPLANTE.

El reconocimiento de aloantígenos del donante por linfocitos T del receptor, conocido como reconocimiento alogénico o alorreconocimiento. (7). La sensibilización previa específica del receptor contra las células del donante puede

dar lugar a una destrucción inmediata del injerto (rechazo hiperagudo) a través de mecanismos humorales (anticuerpos anti-HLA) en los que interviene la activación del complemento. (9). Las primeras células del receptor que tienen contacto con el injerto son las células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, macrófagos y células endoteliales). (14).

Los linfocitos T y B pueden reconocer un antígeno extraño a través del TCR y el receptor específico para el antígeno del linfocito B (BCR), respectivamente. El TCR reconoce fragmentos peptídicos del antígeno procesado solo cuando están unidos a moléculas del MHC expresadas en la superficie de la célula presentadora de antígenos (APC), las inmunoglobulinas o el receptor del linfocito B pueden unirse directamente a los fragmentos peptídicos o a las mismas secuencias peptídicas en la molécula original intacta. (17).

El aloinjerto, que incluye APC del donante derivadas de la médula ósea, suele expresar varias moléculas de las clases I y II del MHC que difieren de las moléculas del MHC del receptor y pueden estimular directamente a los linfocitos T del receptor (alorreconocimiento directo).

Los antígenos del donante pueden procesarse y los fragmentos peptídicos presentarse en las moléculas del MHC del huésped en APC propias, lo que estimula indirectamente a los linfocitos T del receptor (alorreconocimiento indirecto). (18).

En la vía directa, los linfocitos T reconocen moléculas del alo-MHC intactas en la superficie de las células del donante o estimuladoras. En la vía indirecta, los linfocitos T reconocen aloantígenos procesados en forma de péptidos en el contexto de APC propias, que es la vía normal de reconocimiento por el linfocito T de los antígenos extraños. (18).

El término reactividad cruzada se refiere al hecho de que muchos linfocitos T que portan TCR específicos para antígenos microbianos también reconocer moléculas

MHC/HLA no propias (alógenicas), intactas, que forman complejos con péptidos propios o no propios. (7) Figura 7.

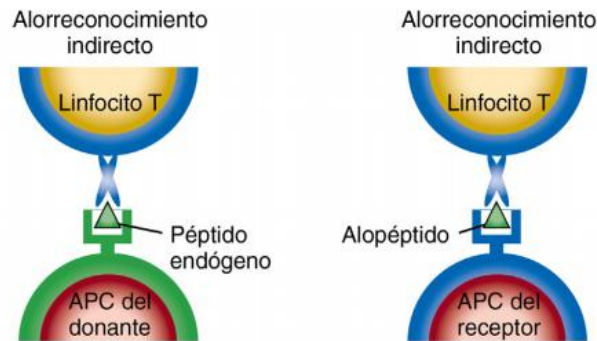


Figura 7. Activación y/o muerte directa de células endoteliales. (Brenner)

ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T

La activación de los linfocitos T depende de tres señales:

La señal 1 se proporciona por la unión de los TCR de linfocitos T a complejos HLA- péptido de APC, y es una señal necesaria, pero no suficiente, para la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. La señal 2 se produce por la unión de moléculas accesorias especializadas de las APC a sus receptores en los linfocitos T. Junto con la señal 1, la señal 2 causa la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. Finalmente, las citocinas producidas por APC proporcionan la señal 3, que determina la vía de diferenciación de los linfocitos T en subtipos especializados. (7).

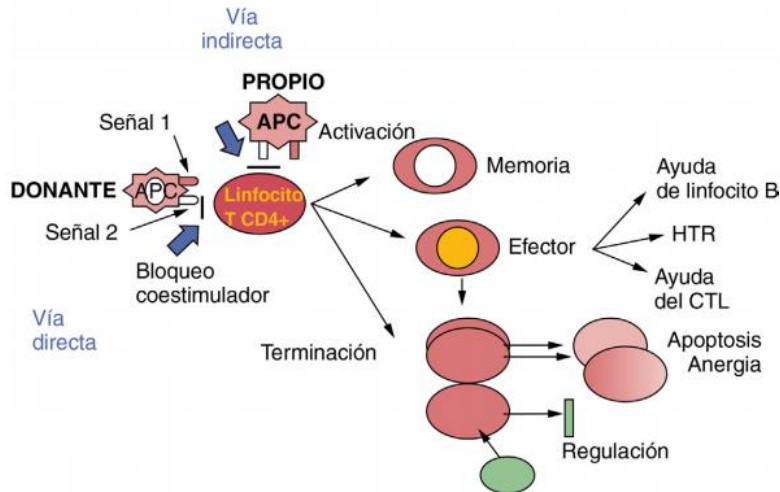


Figura 8. Mecanismos de reconocimiento Brenner

TIPIFICACIÓN DEL HLA

Previo a la entrada en lista de espera de trasplante renal se procederá a identificar los antígenos HLA del receptor, con el fin de ante un potencial donante, poder cuantificar el número de antígenos HLA compartidos entre donador y receptor. (13). Las inmunizaciones entre seres humanos consiguen los anticuerpos más específicos frente a determinantes privados del HLA. Los anticuerpos anti-clase I reaccionan con linfocitos B y T, mientras que los anticuerpos anti-clase II reaccionan con linfocitos B, pero no T. (11).

La supervivencia del aloinjerto a los 5 años es superior en el caso de que no exista ninguna incompatibilidad de antígenos HLA. La principal repercusión procede de los efectos de los antígenos B y DR; el locus A aporta un escaso efecto adicional, siendo DR es la de mayor importancia. (11).

Los aloinjertos sufren en ocasiones rechazo hiperagudo a pesar de una compatibilidad adecuada ABO y de la ausencia de anticuerpos frente al HLA por antígenos no HLA.

Estas dianas antigénicas se expresan en las células del aloinjerto, incluidos el endotelio y el epitelio, y se consideran aloantígenos, como los genes relacionados

con la cadena de la clase I del MHC a o B o autoantígenos tejido específicos como la vimentina, miosina cardíaca, colágeno V y receptor tipo I para la angiotensina II. (11).

ANTÍGENOS DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO

Los antígenos del grupo sanguíneo ABO se identificaron inicialmente como la causa de las reacciones transfusionales durante transfusiones de eritrocitos. Los grupos A y B se glucosilan de forma diferente, mientras que el grupo O carece de las enzimas necesarias para la glucosilación. Los antígenos son reconocidos fácilmente por los anticuerpos naturales, llamada hemaglutininas porque provocan la aglutinación de los eritrocitos. Pueden provocar un rechazo hiperagudo debido a los anticuerpos naturales preformados, siendo los grupos A o B producen anticuerpos naturales frente al tipo opuesto y los del grupo O producen anticuerpos frente A y B. Sin embargo, como el grupo I no expresa la parte glicosilada A ni B no producen anticuerpos frente al grupo O. (19).

PRUEBAS DE TIPIFICACIÓN DE HLA EN DONADOR Y RECEPTOR

En caso de trasplante renal, la determinación de HLA en donante y receptor debe realizarse de manera obligatoria, dada la relación entre su compatibilidad y la evolución del injerto con independencia de cualquier otro factor. Existen clásicamente métodos serológicos pero cada día hay métodos moleculares que permiten una mayor definición a nivel alélico, lo cual cobra especial relevancia en el manejo del rechazo humoral. Métodos serológicos, consisten en la determinación de los alelos del sistema HLA que se expresan en un individuo. (9)

Detección de anticuerpos por citotoxicidad, tradicionalmente basándose en la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki.

Debe colocarse el suero a un panel de linfocitos representativo de la población general (mínimo 20 donantes diferentes), de esta manera se puede determinar el número de donantes contra el que reaccionan el suero, lo que se denomina porcentaje de reactividad contra panel (PRA). (9).

PRUEBAS DE LABORATORIOS PARA LA EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA

Para reducir el riesgo de rechazo agudo debemos realizar algunas pruebas de laboratorio muy especializados que nos permiten establecer el riesgo inmunológico de un receptor para un donante específico. Para esto, se establece el grado de compatibilidad de los antígenos HLA, además de evaluar la presencia en el receptor de anticuerpos preformados contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donador, debidos a trasplantes previos, embarazos y transfusiones sanguíneas. (20). Los estudios que se deben realizar por lo menos son:

- **Grupo sanguíneo:** Es importante conocer que el grupo A tiene subtipo 1 y 2, el grupo A2 se maneja como grupo O (puede donar a cualquier grupo), mientras que el grupo A1 no le puede donar al A2. En donante fallecido las listas de espera son independientes para cada grupo sanguíneo: A, B, AB y O. (20).
- **Tipificación de HLA:** Su determinación de los antígenos HLA en donante y receptor es obligatoria. El tipaje se puede realizar mediante métodos serológicos pero cada día más se imponen los métodos moleculares que permiten una mayor definición a nivel alélico, lo cual cobra especial relevancia en el manejo del rechazo humoral. (9).

- a) Métodos serológicos:** se realizaba incubando las células (linfocitos) del receptor con sueros que contenían anticuerpos contra especificidades HLA conocidas. Tras la adición de complemento de conejo, se produce la lisis de las células con aquellos sueros que contengan anticuerpos específicos contra los determinantes antigénicos que expresen en su superficie “Pruebas de micolinfocitotoxicidad de Terasaki”. Un análisis detallado de aquellos que producen lisis celular y de los que no la producen permite averiguar los determinantes antigénicos que muestran las células del individuo. Para estudiarse los antígenos de clase II de los locus DR y DQ hay que separar los linfocitos B del resto, puesto que son los únicos que expresan HLA de clase II. LA técnica serológica es barata y rápida, pero prácticamente se ha abandonado en la rutina. (20)
- b) Análisis del ADN (métodos moleculares):** La metodología de la reacción en cadena de la polimerasa es posible definir un mayor número de especificidades y con mayor grado de resolución en trasplante que con los métodos serológicos. Aunque hasta la fecha se ha empleado el nivel de resolución equivalente al serológico (2 dígitos: por ejemplo, HLA-A*02), la mayor resolución del tipaje molecular está ganando importancia dado el papel creciente de los anticuerpos anti-HLA en la evolución del injerto renal, por lo cual es aceptable aumenta la resolución a 4 dígitos, especialmente en el caso de pacientes hipersensibilizados. (9)

Las técnicas moleculares se centran en los exones polimórficos 2 y 3 del HLA-I y en el axón 2 del HLA-II. Los métodos moleculares se dividen en tres tipos según sitios de restricción, en secuencias específicas o en la conformación de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN). En el caso del trasplante renal, las técnicas más empleadas actualmente son las basadas en secuencias específicas (PCR-SSP y sobre todo, PCR-SSO). Sus grandes ventajas son su rapidez, sencillez y reproducibilidad.

Las basadas en secuenciación, como la secuenciación de próxima generación que se ha ido introduciendo, se emplean en situaciones complejas de hipersensibilizados y en trasplante de médula ósea. (9)

La PCR-SSP (sequence specific priming) utiliza primers que tienen secuencias complementarias de secuencias específicas de las especificidades HLA conocidas. Esta técnica se emplea fundamentalmente durante el tipaje realizado en la alarma de trasplante puesto que es rápida y permite trabajar con la muestra individual del donante.

La PCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) amplifica todo el locus donde se encuentran los axones de HLA-I y HLA-II por PCR. Posteriormente, ese ADN se hibrida con sondas de oligonucleótidos marcadas en un soporte sólido. En los últimos años se ha adaptado la tecnología Luminex HLA. Se trata de una variante en los test de fase sólida: las microesferas de Luminex llevan fijadas las sondas de ADN características, dado que cada microesfera del test tiene un color específico, la combinación del color específico de la esfera y del fluorocromo del DNA permite la lectura mediante un citómetro de flujo, para ser interpretada por el programa de tipaje.

- **Detección de anticuerpos circulantes anti-HLA:** deben ser objeto de un estudio periódico para detectar la existencia y, en su caso, las especificidades y la evolución de los títulos de anticuerpos anti-HLA, lo que resulta imprescindible para un correcto manejo de estos pacientes a la hora de realizar el trasplante. Los nuevos métodos de caracterización de anticuerpos anti-HLA, como Luminex. (20)

a) Detección de anticuerpos por citotoxicidad: La prueba es tradicionalmente basada en la microlinfocitotoxicidad de Terasaki. Debe enfrentarse el suero a un panel de linfocitos representativo de la población en general (un mínimo de 20 donantes diferentes). De esta forma se puede determinar el número de donantes contra el que reacciona el suero, lo que se denomina porcentaje de reactividad contra panel (PRA).

La aparición de anticuerpos anti-HLA es en la mayoría de los casos, consecuencia de transfusiones sanguíneas, embarazos, trasplantes previos. Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel se considera que el paciente está hiperinmunizado, situación que marca significativamente el pronóstico de un futuro trasplante, teniendo menos probabilidades de trasplantarse y en dado caso de hacerlo menor vida del injerto.

Actualmente se emplea el PRA calculado (cPRA) en función de los resultados de las especificidades detectadas con el Luminex. Se basa en antígenos HLA prohibidos, identificados por la presencia de anticuerpos anti-HLA en el suero de los receptores en lista de espera. Se calcula a partir de las frecuencias de antígenos HLA de la población y representa el porcentaje de los posibles donante de riñón que expresan al menos uno de los antígenos prohibidos. Además del número de donantes contra el que reacciona un suero, es necesario conocer la máxima dilución a la que siguen actuando dichos anticuerpos es decir su titulación, si muestra títulos altos puede reaccionar contra un antígeno similar. (20).

b) Detección de anticuerpos por citometría de flujo: Esta técnica detecta la presencia de anticuerpos anti-HLA mediante el uso de

anticuerpos frente a inmunoglobulinas humanas conjugados a fluorocromos, sin necesidad de que el complemento se fije.

El empleo de fluorescencia hace esta técnica mucho más sensible que la de la citotoxicidad dependiente de complemento clásica. La tecnología empleada es la automatizada del Luminex por su reproducibilidad y sensibilidad. Se basa en el empleo de una suspensión de 100 micropartículas al mismo tiempo con una mezcla de fluorocromos, que llevan en su superficie moléculas HLA purificadas a partir de líneas celulares linfoblásticas. Los anticuerpos anti-HLA se fijan a la molécula HLA correspondiente y se ponen de manifiesto mediante una inmunoglobulina anti-IgG, marcada con un fluorocromo. Cuando la solución de partículas pasa por el citómetro, los haces de láser revelan por una parte el fluorocromo y por otra el color de la microesfera al que está asociado.

Una ventaja de la citometría de flujo es que permite cuantificar objetivamente la concentración de los anticuerpos anti-HLA mediante la intensidad media de fluorescencia que alcanza el suero (MFI). En cuanto más alto sea el MFI de un anticuerpo, mayores posibilidades de que ese anticuerpo sea dañino para el injerto. (9).

- **Prueba cruzada:** Consiste en el análisis de la sensibilización humoral específica del receptor contra el donante. Esta técnica, basada también en la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki, es obligatoria antes de la realización del trasplante.
 - a) **Prueba cruzada clásica por citotoxicidad:** consiste en la incubación de suero con linfocitos del donante, si se produce lisis celular (tras la incubación con complemento de conejo) se interpreta que existen anticuerpos en el suero del receptor específicos contra el donante y un riesgo elevado de rechazo hiperagudo.

- b) Prueba cruzada por citometría de flujo:** cuando se sospeche la existencia de anticuerpos anti-HLA a pesar de una prueba cruzada negativa, es posible aumentar la sensibilidad de la técnica aumentando el período de incubación (1 hora la primera fase y 2 horas la segunda) o bien añadiendo anticuerpos antiinmunoglobulina humana (para detectar anticuerpos incapaces de activar el complemento).
- c) Prueba cruzada virtual con Luminex:** es más sensible que las dos previas; se requiere conocer los anticuerpos anti-HLA donante específico presentes en el receptor y para ello deben estar tipificados donante y receptor. Una prueba cruzada virtual positiva con las otras dos negativas no contraindica el trasplante, pero se sugiere inducción con timoglobulina e inmunosupresión potente, con vigilancia estrecha postrasplante.
- d) Prueba FlowDSA-XM:** ya está siendo utilizada en México por algunos laboratorios. Esta prueba es una mezcla de citometría de flujo tradicional con Luminex, dado que utiliza perlas de Luminex, pero en lugar de tener antígenos HLA en la superficie, tiene anticuerpos anti-HLA clase I y clase II. Estas perlas se ponen a incubar con un lisado de células sanguíneas que exponen los antígenos HLA y así se unen a los anticuerpos de las perlas. Una vez que se tiene este complejo se hace el resto del procedimiento semejante a una citometría de flujo, leyendo las perlas por un citómetro de flujo tradicional. El reporte se da como POSITIVO/NEGATIVO para clase I y clase II, haciendo referencia al tipo de anticuerpo anti-HLA de las perlas. Si bien, se ve prometedor, no ha demostrado ser superior a las otras técnicas y con frecuencia hay resultados que no concuerdan cuando se compara con lo observado con CDC + Luminex, además de ser muy costoso. (9).

RECHAZO DEL INJERTO

Rechazo de injerto renal puede ser hiperagudo, agudo, crónico, el rechazo hiperagudo se produce debido a anticuerpos preformados contra ABO y antígenos HLA. Este tipo de rechazo ocurre en minutos a horas de la perfusión del aloinjerto. (19) Se ha estimado que alrededor de 10% de los pacientes pediátricos que reciben un trasplante renal de donador vivo relacionado experimentarán un rechazo agudo; esta proporción se eleva a 12% en trasplante renal de donador fallecido, en ambas situaciones en el primer año postrasplante. (19)

El rechazo agudo es el síndrome clínico que se produce como resultado de una respuesta aloinmunitaria contra un órgano trasplantado y puede deberse a una respuesta celular o humoral, ocurre dentro de los primeros 3-6 meses después del trasplante. Un rechazo celular agudo ocurre con mayor frecuencia durante los primeros tres meses de la operación de trasplante en un receptor no sensibilizado, pero puede ser de una manera acelerada si es el resultado de una respuesta inmunitaria secundaria y había linfocitos T previamente sensibilizados. (11).

Se considera disfunción del injerto cuando se presenta un aumento de la creatinina sérica en la monitorización sanguínea de rutina, con un aumento de la creatinina del 20% por encima del valor inicial o superior a 0.3mg/dl debería generar preocupación de rechazo agudo.

El diagnóstico diferencial más común es por deshidratación, toxicidad por anticalcineurínicos, obstrucción urinaria, nefropatía por BK, infección vías urinarias, CMV, Epstein Barr, por lo cual debemos descartar alguna de estas causas de elevación de creatinina. El diagnóstico definitivo de rechazo agudo se realiza bajo biopsia renal el cual puede ser mediado por células T o mediado por anticuerpos. (19).

Categoría 1	Biopsia normal o cambios inespecíficos.
Categoría 2	Cambios mediados por anticuerpos.
Categoría 3	Sospechoso (límite) de rechazo agudo mediado por células T.
Categoría 4	Rechazo mediado por células T.
Categoría 5	Fibrosis intersticial y atrofia tubular.
Categoría 6	Otros cambios no de rechazo.

Figura 10. Categorías de diagnóstico de Banff.

Banff IA	Infiltración intersticial moderada (más del 25% del parénquima afectado); focos de tubulitis moderada (más de 4 linfocitos por sección tubular o grupo de 10 células tubulares).
Banff IB	Infiltración intersticial significativa (más del 25% del parénquima afectado); focos de tubulitis severa (más de 10 linfocitos por sección tubular o grupo de 10 células tubulares).
Banff IIA	Arteritis de la íntima leve a moderada.
Banff IIB	Arteritis de la íntima severa que compromete más de 25% del área luminal.
Banff III	Arteritis transmural y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de la capa media de las células lisis musculares con inflamación linfocitaria.

Figura 11. Rechazo mediado por células T (Banff)

	Morfológico.	Inmunológico.	Serológico
ABMR aguda	<p>Inflamación microvascular (g>0 y/o ptc > 0)</p> <p>Arteritis de la íntima o transmural (v>0)</p> <p>MAT aguda en ausencia de cualquier otra causa</p> <p>Lesión tubular aguda en ausencia de cualquier otra causa aparente.</p>	<p>Tinción lineal con C4d en PTC</p> <p>Inflamación microvascular al menos moderada (lg+ptc) >2)</p> <p>Aumento de la expresión de transcripciones de genes en tejido de biopsia indicativo de lesión endotelial.</p>	DSA
ABMR activo crónico	<p>TG (cg>0), si no hay evidencia de MAT crónica.</p> <p>Membrana basal PTC severa multicapa.</p> <p>Fibrosis de la íntima arterial de nueva aparición, excluidas otras causas.</p>	<p>Tinción lineal con C4d en PTC.</p> <p>Inflamación microvascular al menos moderada (lg+ptc) >2)</p> <p>Aumento de la expresión de transcripciones de genes en el tejido de la biopsia indicativo de lesión endotelial.</p>	DSA
ABMR crónica	<p>TG (cg>0), si no hay evidencia de MAT crónica</p> <p>Membrana basal PTC severa multicapa</p> <p>Fibrosis de la íntima arterial de nueva aparición, excluidas otras causas.</p>	<p>Un diagnóstico previo documentado de ABMR activo crónico o activo.</p>	DSA

Figura 12. Rechazo mediado por anticuerpos. (Banff)

6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante de órganos y tejidos humanos es uno de los avances más importantes de la medicina moderna, pero además un gran reto en el tratamiento, por lo cual resulta en múltiples series de investigaciones, las cuales han permitido el éxito de los trasplantes en la actualidad, con mayor tiempo de sobrevida del injerto, así como el correcto manejo de los inmunosupresores que se utilizan actualmente.

En el Hospital infantil de México Federico Gómez, es uno de los hospitales de México con mayor número de trasplantes renales, además es uno de los pocos institutos donde se cuenta con laboratorio de biología molecular donde se realiza las pruebas de compatibilidad, actualmente realizándose los mismos en todos los pacientes en protocolo de trasplante.

En México no existen estudios en pacientes pediátricos sobre la asociación entre la relación de compatibilidad de HLA como predictor de la sobrevida del injerto renal. Por lo tanto, es de suma importancia analizar el rol de las pruebas de compatibilidad, para así poder predecir el riesgo del mismo y modificar la terapia de inducción de inmunosupresión previo al trasplante para disminuir los eventos de rechazo y extender la sobrevida del injerto.

Por lo cual hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación de la compatibilidad HLA, con los eventos de rechazo y sobrevida del injerto en pacientes pediátricos trasplantados renales?

7.- JUSTIFICACIÓN

Nuestra institución es uno de los principales institutos pediátricos en la realización de trasplantes renal, además donde se cuenta con laboratorio de biología molecular, donde se llevan a cabo todas las pruebas de histocompatibilidad necesarias para el mismo.

Actualmente, la donación de órganos a nivel nacional sigue siendo un tema importante de salud ante la falta de cultura de donación de órganos y además las pocas posibilidades de encontrar un donador adecuado para tener un trasplante exitoso. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se implementó el programa de trasplante renal desde 1967, pero sigue siendo una gran preocupación el porcentaje de rechazo al injerto renal.

Aunado a lo anterior, la información actual de la relación de los haplotipos de HLA y etnicidad es pobre con respecto a la relación al trasplante renal y rechazo. En los estudios realizados en población mexicana aún no se han asociado con la herencia genética familiar a pesar de que la mayoría son donadores vivos relacionados, por lo que se debe hacer un análisis más profundo de esta relación. Es por ello que comprender que la prueba de HLA, contribuirá a optimizar la elección de receptor-donador, con una mejoría en la calidad de vida y duración de injerto renal.

8.- HIPÓTESIS

a) **Hipótesis alterna**

El mayor número de compatibilidad de HLA se asocia con menores eventos de rechazo, así como aumento a la sobrevida del injerto renal en pacientes pediátricos.

b) **Hipótesis nula**

No existe asociación entre el número de compatibilidad con los eventos de rechazo del injerto renal.

9.- OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de la compatibilidad de HLA, con el riesgo de rechazo, así como con sobrevida del injerto en pacientes pediátricos pos trasplantados renales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del período 2016-2020.

9.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la compatibilidad de HLA en pacientes pos trasplantados renales.
- Determinar la incidencia de estos pacientes con rechazo del injerto renal corroborado por biopsia renal.
- Asociación de la compatibilidad con la función del injerto renal.
- Determinar la asociación de compatibilidad de HLA con sobrevida del injerto en pacientes pos trasplantados renales.

10.- MÉTODOLÓGÍA OPERACIONAL

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal, de cohorte, en pacientes trasplantados renales en el Hospital infantil de México Federico Gómez, los cuales presentaron evidencia de rechazo corroborado por biopsia renal, y que cuenten con resultados de pruebas de compatibilidad e HLA, en el período comprendido entre Enero 2016 a Diciembre 2020.

Se valoraron varios apartados esenciales, los cuales forman parte de nuestras variables:

- Compatibilidad de HLA previo trasplante renal
- Eventos de rechazo, corroborado por biopsia renal.

Se realiza en formato anexo para recabar información de los pacientes trasplantados quienes contaban con pruebas de compatibilidad HLA, elevación de creatinina, además de biopsia renal que presentaban rechazo, en el cual la información debe ser necesaria para evaluar la asociación de factores de riesgo, así como las pruebas de compatibilidad de HLA.

Dicha información se recabo de los expedientes clínicos físicos de todos los pacientes registrados del 2016-2020 con trasplante renal, y que posteriormente contaran rechazo del injerto evidenciado por biopsia renal, con datos histopatológicos descritos de la misma, así como seguimiento de las secuelas posterior al evento de rechazo como: disminución de la tasa de filtrado glomerular, sobrevida del injerto o pérdida del injerto renal.

10.1. POBLACIÓN

Pacientes pediátricos post operado de trasplante renal desde la fecha de Enero del 2016 hasta Diciembre 2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez,

que cuenta con HLA y presentaron algún evento de rechazo del injerto corroborado por biopsia renal.

10.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron todos los pacientes pediátricos trasplantados renales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, los cuales cuentan con estudio de compatibilidad de HLA y que presentaron algún evento de rechazo de injerto corroborado por biopsia renal.

10.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con trasplante renal, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que cuenta con estudio de compatibilidad de HLA, y presente rechazo evidenciado por biopsia renal.
- Edad de 2 años a 17 años 11 meses.
- Sexo indistinto.
- HLA previo trasplante renal.
- Primer trasplante renal.
- Rechazo agudo, disfunción del injerto.

10.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes por pérdida del injerto por causas no inmunológicas.
- Pacientes que no cuentan con prueba compatibilidad pre trasplante.
- Segundo trasplante

11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos de obtuvieron, con la observación directa de expedientes, estudio retrospectivo, en todos los pacientes con trasplante renal del Hospital Infantil de México, que cuentan previamente con prueba HLA el número de alelos compartidos con tasa de filtrado glomerular a los 12 meses de seguimiento , así como recabándose datos de rechazo corroborado por biopsia renal como su clasificación histológica, y los que no se realizaron biopsia pero presentaron disminución de tasa filtrado glomerular.

Se realizó medida de tendencia central, de datos demográficos, entre ellas frecuencia sexo más frecuente de trasplante renal, como tipo de trasplante más frecuente entre donador vivo relacionado y donador cadavérico.

Se descargaron los datos recolectados en una base de datos, para posteriormente realizar tablas y gráficos en programas como Microsoft Word y Microsoft Excel. Para así poder determinar el resultado de la asociación de compatibilidad de HLA pre trasplante con sobrevida del injerto medido por rechazos.

Análisis multivariado de proporciones simples y relativas de las variables, se usará programa SPSS versión 22 para Windows para el análisis.

12.- VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
HLA I	Antígeno leucocitario humano, clase I.	Nominal	1.-Número de alelos compartidos.
HLA II	Antígeno leucocitario humano, clase II.	Nominal	1.- Número de alelos compartidos

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Tipo de rechazo	Tipo de respuesta corroborado por biopsia. 1.- Celular 2.- Humoral 3.- Mixto 4.- Crónico	1.- Celular 2.- Humoral 3.- Mixto. 4.- Crónico	Cualitativa.
Tasa de filtrado glomerular	1.- Si 2.- No	Menor de 60 ml/min/1.73.	Cualitativa.

TERCERAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo de vida de una persona en meses.	Meses cumplidos	Cuantitativa
Sexo	Fenotipo de una persona	1.- Femenino 2.- Masculino	Cualitativa
Tipo de trasplante	Tipo de donador	1.-Vivo relacionado 2.- Cadavérico.	Cualitativa
Etiología de ERC	Enfermedad que ocasiono la enfermedad renal.	1.- Uropatia 2.-Glomerulopatía. 3.-Indeterminada 4.-Secundarias.	Cualitativa

11.- RECURSOS HUMANOS

- 1 Residente de Nefrología Pediátrica.

11.1 RECURSOS MATERIALES

- Formato de recolección de datos
- Expedientes clínicos

14.- FINANCIAMIENTO

- Sin financiamiento.

15.- CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se realizó con los datos obtenidos del expediente clínico; no fue necesario un consentimiento informado. Según la ley general de salud en materia de investigación, se clasifica según el artículo 17 como investigación SIN RIESGO.

La identidad y registro de los pacientes se mantuvo en anonimato, ya que no fueron necesarios para el estudio. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes y no se divulgará ninguna información que permite identificar a los sujetos en estudio.

Se cumplió además con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, informe Belmont, Buenas practica clínicas y las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

Se obtuvieron los respectivos permisos de las autoridades Hospital Infantil de México Federico Gómez.

16.- RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal donde se analizan 128 pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, los cuales fueron trasplantados de injerto renal en el período de 2016-2020; por lo cual se analizaron datos de un lapso de 1 año posterior al trasplante renal. De los 128 pacientes, solo 65 paciente contaban con prueba antígeno leucocitario humano (HLA) pre trasplante, por lo cual se excluyeron del estudio 63 de ellos; teniendo dentro de este grupo 17 pacientes presentaron rechazo del injerto renal.

La población en estudio, su media de edad es de 12.4 años, con desviación estándar +/- 4.4, moda de 15 y mediana de 14 años (Tabla 1); el género tuvo predominio en sexo masculino 61.5% (n=40) vs sexo femenino 38.5% (n=25). (Tabla 2).

Del total de trasplantes realizados, correspondieron un total de 50.8% (n=33) pertenecieron a donación vivo relacionado, siendo de donador cadavérico 49.2% (n=32). En cuanto al grupo sanguíneo con mayor frecuencia trasplantados fue O Rh + 63.1% (n=41), seguido de A Rh + 20% (n=13), B Rh+ 12.3% (n= 8), O Rh – 1.5% (n=1).

Como causas de enfermedad renal crónica en los pacientes receptores de injerto renal fueron asociadas a anomalías en tracto urinario y riñón (CAKUT) 41.5% (n=27), causa indeterminada 32.3% (n=21), como causas secundarias 16.9% (n=11), glomerulopatías 9.2% (n=6). De los 65 pacientes únicamente el 12.3% (n=8) presentaron función retardada del injerto, 87.7% (n=57) no fueron función retardada del injerto.

De todos los pacientes trasplantados en los 5 años de estudio de manera general al 33.8% (n=22) se les realizó biopsia renal por disfunción del injerto, en donde se encontró rechazo en 27.6% (n=18), siendo rechazo celular 24.6% (n=16), rechazo humoral 1.5% (n=1), rechazo mixto 1.5% (n=1), reportándose en 4 biopsias 1.5% (n=1) nefropatía crónica del injerto, 4.5% (n=3) toxicidad de calcineurínicos.

Con respecto a la sobrevida del injerto renal comparando la compatibilidad del injerto renal con una p significativa de 0.001 los pacientes que comparten más de 9 alelos tienen 100% probabilidad de no sufrir deterioro de la función renal con tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73, en cambio los pacientes con menos de 9 alelos compartidos tienen una probabilidad de 5% de comenzar con deterioro función renal, siendo hasta 80% de probabilidad a los 12 meses de seguimiento.

17.- DISCUSIÓN.

El principal fin de estudio es poder contribuir para los trasplantes renales aumentar la sobrevida del injerto renal y del paciente, optimizando la tolerancia de la inmunosupresión, evitando las reacciones secundarias al tratamiento. Una de las complicaciones más temidas son el rechazo del injerto.

En este estudio mostramos una tasa de rechazo 27.6% evidenciado por biopsia renal, siendo mayor a la reportada en manera global 10-20%. Teniendo una mayor incidencia el rechazo de tipo celular.

Dentro de los pacientes en nuestro estudio se mostró que la mayoría de las causas de enfermedad renal crónica fue secundario a malformaciones genitourinarias (CAKUT), encontrándose sin relación la causa de enfermedad renal crónica con rechazo del injerto, siendo la mayoría de los rechazos secundarios a causa indeterminada.

El objetivo general de este estudio fue determinar la asociación de compatibilidad de HLA pre trasplante con los diversos episodios de rechazo del injerto renal que se presentaron en la edad pediátrica. Comprobándose que a mayor número de alelos compartidos menor riesgo de presentar disfunción del injerto

18.- CONCLUSIÓN.

Este estudio cumple con el objetivo específico planteado, el cual se acepta como verdadera de la hipótesis principal, de que a mayor número de alelos del HLA compatibles se asocia a mayor sobrevida del injerto con una p significativa de 0.001, con menor riesgo de deterioro de la función renal y menor número de rechazos.

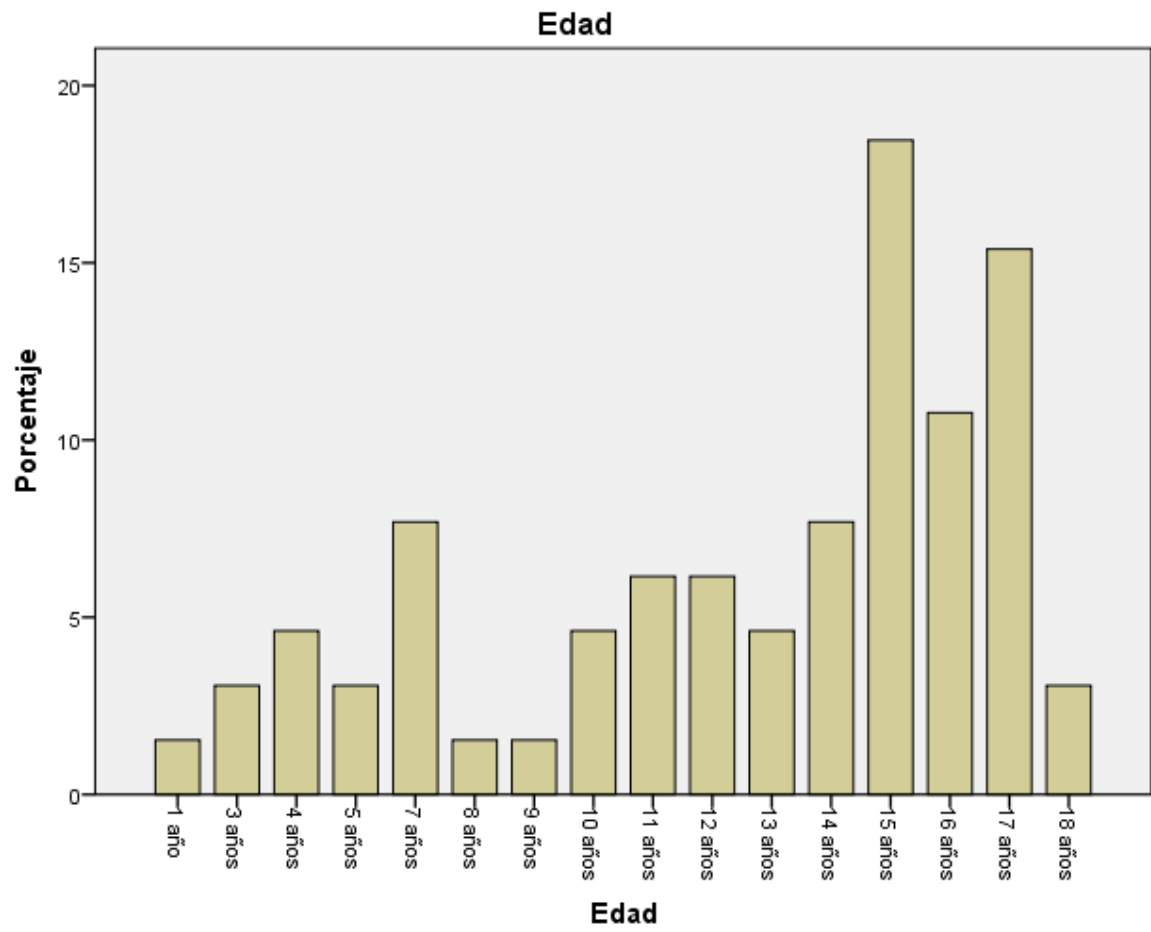
Sin embargo no se puede concluir de manera concreta cuales son los alelos que mayormente se asocian a rechazo del injerto y con una menor sobrevida del injerto , secundario a al número de muestra limitado, sin embargo, plantea las bases para seguimiento de dicha investigación , ya que en población pediátrica no se ha documentado esta información, para así poder realizar una detección oportuna de los pacientes con mayor riesgo de rechazo del injerto previo al trasplante y poder intervenir de manera oportuna en base al tratamiento de inducción, inmunosupresión posterior al trasplante, disminuyendo con ello la mayor frecuencia de rechazo renal, así como mejorar la supervivencia del injerto.

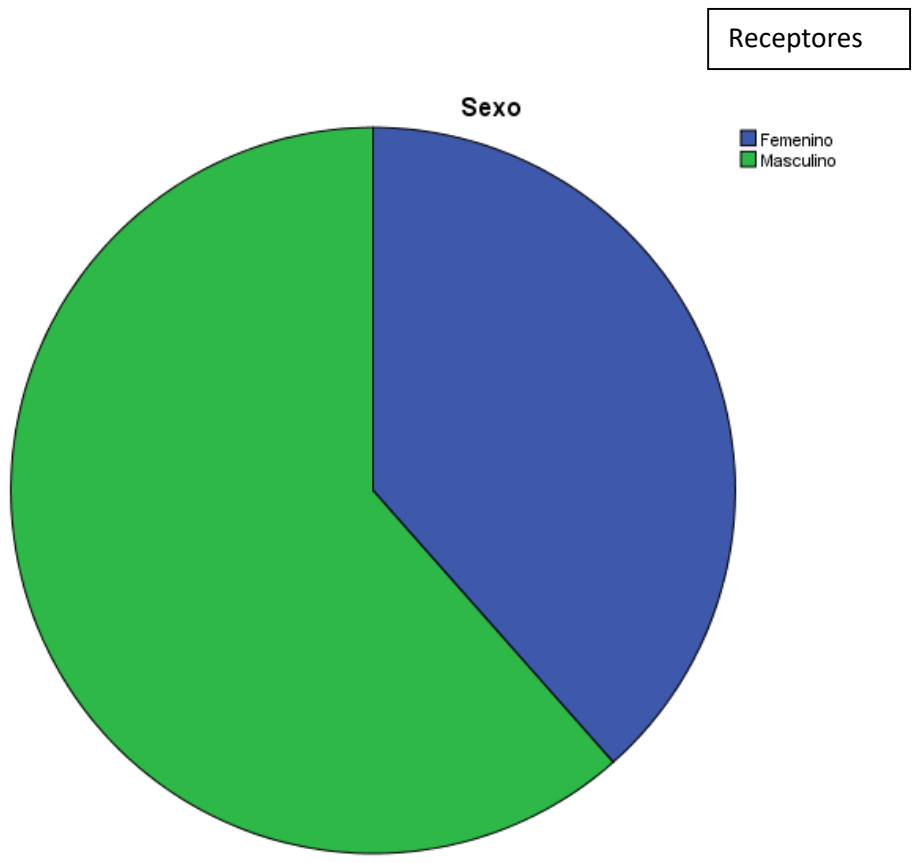
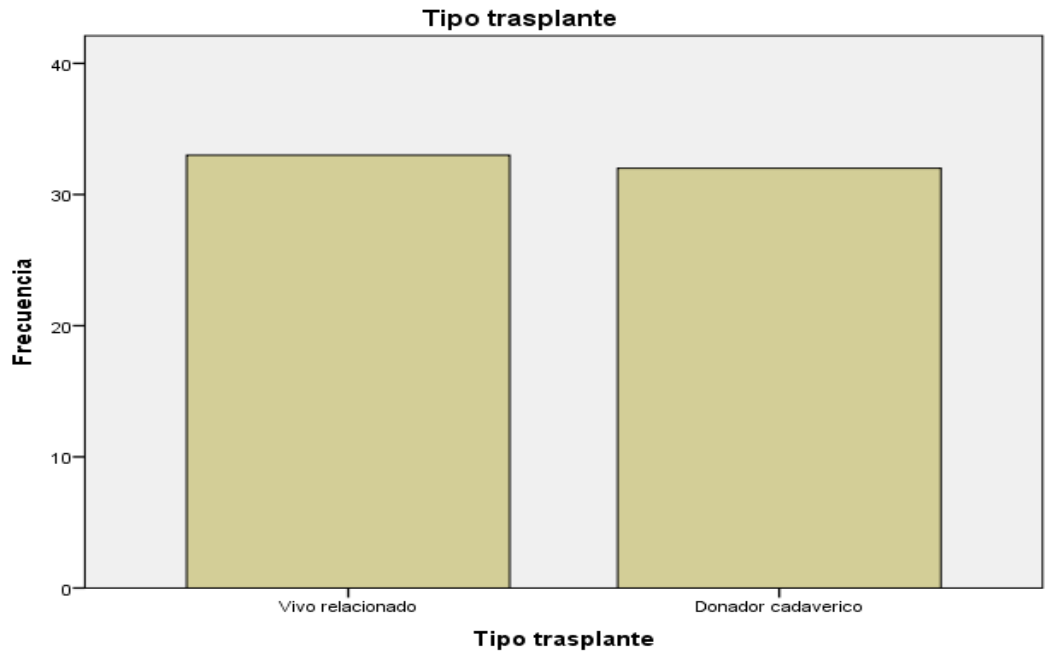
Por tanto, al buscar una mayor compatibilidad de HLA, disminuye la probabilidad de encontrar algún donante. Dado que nuestra población es pediátrica encontraremos en los donadores paternos compartir por lo menos un haplotipo. Así que es útil esta información para detección y caracterización, favoreciendo así el éxito del injerto renal, con una mayor sobrevida del mismo.

19.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Volumen 3, Issue 1, January 2013.
2. John T. Daugirdas Handbook of chronic Kidney disease management 2° ed. Wolters Kluwer.
3. GBD 2017 Incidence and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392:1789-1858.
4. Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. PloS one. 2016;11(1):e0145177.
5. Ocegueda Silva., Sanabria Cortés., Ayala Cortés., García Calderón, Retos y perspectivas de la enfermedad renal crónica en México: a propósito del día mundial del riñón, 2017. RevSalJal, vol. 4, no. 1, p.4, 2017.
6. INEGI.<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>
7. Danovitch G. Handbook of kidney transplantation 6° ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
8. CENATRA
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/606061/Presentacion_anual_2020.pdf
9. Marcos López Hoyos, Juan Carlos Ruiz San Millan, David San Segundo Arribas, Emilio Rodrigo Calabria. Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal, 2019 Nefrologíaaldía.
10. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. Am J Transplant. 2004; 4(3):438–43.

11. Brenner B. Brenner & Rector's the kidney. 8° ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
12. Rafael Valdez, Trasplante renal Vol.III Número 3-2008:97-103 Departamento de nefrología y metabolismo mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Medigraphic.
13. Carmen García Meseguer, Anna Vila Santandreu. Trasplante renal Pediátrico, Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:435-53.
14. Johan Noble, Thomas Jouve, Paolo Malvezzi, Caner Süsal and Lionel Rostaing, Transplantation of marginal organs: Immunological Aspects and therapeutic perspectives in kidney transplantation, Review Front. Immunol. 31 January 2020.
15. J. Parkin and B. Cohen, "An overview of the immune system ", Lancet , vol. 357, pp. 1777-1789, 2001
16. M. Koyama and G.R. Hill "Alloantigen presentation and graft-versus-host disease: fuel for the fire", blood J. vol. 127, no.24, pp. 2963-2971, 2018.
17. A. López -Martínez, C. Chávez-Muñoz, and J. Granados, "Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad ", Rev. Investig. Clin. Vol. 57. No. 2, pp. 132-141, 2005.
18. E. Ingulli, "Mechanism of cellula rejection in transplantation", Pediatr. Nephrol., vol. 25, no. 1, pp 61-74, 2010.
19. Kanwal K. Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum. Clinical Pediatric Nephrology 2017 by Taylor and Francis Group, LLC.
20. Luis Eduardo Morales-Buenrostro. Evaluación del riesgo inmunológico. Revista Mexicana de trasplantes Vol. 9, supl 1. Enero-abril 2020
21. Esparza-Aguilar M, Ochoa-Esquível RC, Barajas-González A, et al. Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. Rev Mex Pediatr. 2019;86(2):58-64.





Etiología de ERC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CAKUT	27	41.5	41.5	41.5
	Glomerulopatias	6	9.2	9.2	50.8
	Indeterminada	21	32.3	32.3	83.1
	Secundarias	11	16.9	16.9	100.0
	Total	65	100.0	100.0	

Grupo sanguíneo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	A+	13	20.0	20.0	20.0
	B+	8	12.3	12.3	32.3
	O+	41	63.1	63.1	95.4
	AB+	2	3.1	3.1	98.5
	O-	1	1.5	1.5	100.0
	Total	65	100.0	100.0	

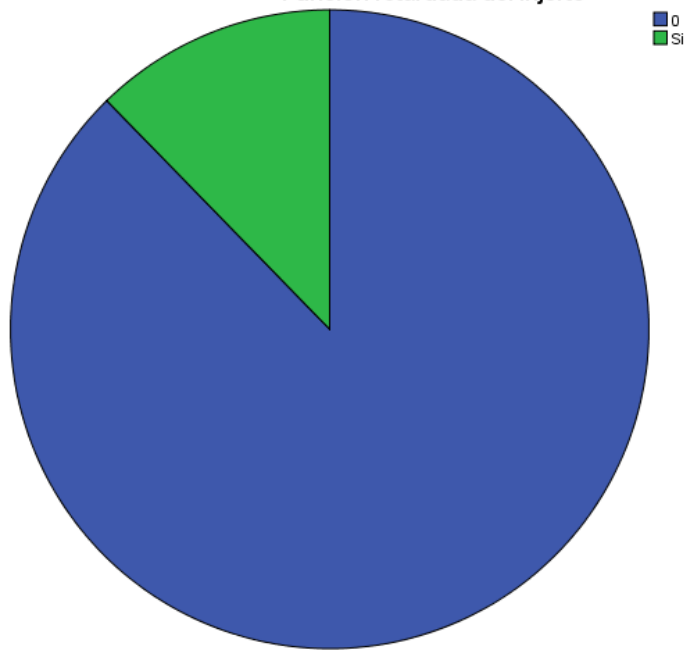
Biopsia del injerto

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin biopsia	43	66.2	66.2	66.2
	Rechazo celular	16	24.6	24.6	90.8
	Rechazo humoral	1	1.5	1.5	92.3
	Rechazo mixto	1	1.5	1.5	93.8
	Otros diagnósticos	4	6.2	6.2	100.0
	Total	65	100.0	100.0	

Grupo sanguíneo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	A+	13	20.0	20.0	20.0
	B+	8	12.3	12.3	32.3
	O+	41	63.1	63.1	95.4
	AB+	2	3.1	3.1	98.5
	O-	1	1.5	1.5	100.0
	Total	65	100.0	100.0	

Función retardada del injerto



Probabilidad de estar libre de ERC a 12 meses según la compatibilidad de alelos, en pacientes con Trasplante renal

